

Derleme

Kemik yapımını artıran uygulamalar: derleme

Işıl Karapınar , Altan Doğan 

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kemik dokusu yaşam boyunca yeniden şekillenerek sürekli olarak kendini onarır ve yeniler. Kemikğin yeniden şekillenmesinde osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, osteoklastlar ve osteositler görev alır. Kemikğin yeniden şekillenme süreci, dolaşımdaki çeşitli hormonlar ve diğer lokal düzenleyici faktörler tarafından düzenlenir. Travma, kalıtsal eksiklikler ve patojeniteler kemik kaybına neden olabilmektedir. Klinik pratikte ise var olan kemik kaybını onarmak ya da rejenerasyonunu sağlamak oldukça zorlayıcı bir durumdur. “Doku mühendisliği” kavramının ortaya konulmasından bu yana son 25 yıldır kemik doku rejenerasyonu için stratejiler sürekli olarak gelişmektedir. Doku mühendisliğinde kemik yapımını desteklemek amacıyla çeşitli taşıyıcı iskele sistemleri, osteojenik özelliğe sahip mezenkimal kök hücreler ve osteoindüktif özellikte olan büyüme faktörleri, ilaçlar ve hormonlar araştırma konusu olmuştur. Nanoteknolojinin de rejeneratif mühendislik alanında uygulanmaya başlanması, taşıma sistemlerinin doku rejenerasyonu için gerekli olan biyouyumluluk, kimyasal ve mekanik özelliklerinin gelişmesini sağlarken aynı zamanda osteoindüktif materyallerin ve osteojenik hücrelerin salım konsantrasyonlarının kontrol edilebilmesini sağlamıştır. Bu derleme; kemik rejenerasyonunun artırılmasında osteoindüktif materyallerin güncel literatürler doğrultusunda mekanizmalarını, etkinliklerini ve klinik kullanımdaki yerlerini ortaya koymak ve ileride yapılabilecek çalışmalara ışık tutması amacıyla hazırlanmıştır.

ANAHTAR KELİMELER: Alendronat; BMP2 protein, insan; büyüme farklılaşma faktörleri; doku mühendisliği; hormonlar; ilaçlar; kemik yenilenmesi

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN: Karapınar I, Doğan A. Kemik Yapımını Artıran Uygulamalar: Derleme. Acta Odontol Turc 2025;42(1):43-56

EDITÖR: Sühan Gürbüz, Gazi Üniversitesi, Ankara, Türkiye

YAYIN HAKKI: © 2025 Karapınar ve Doğan. Bu eserin yayın hakkı [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) ile ruhsatlandırılmıştır. Sınırsız kullanım, dağıtım ve her türlü

Makale Gönderiliş Tarihi: 7 Temmuz, 2023; Yayına Kabul Tarihi: 15 Ekim, 2023

*İletişim: Dr. Işıl Karapınar, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-mail: dtisil.karapinar@gmail.com

ortamda çoğaltım, yazarlar ve kaynağın belirtilmesi kaydıyla serbesttir.

FINANSAL DESTEK: Bulunmamaktadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI: Bulunmamaktadır.

[Abstract in English is at the end of the manuscript]

GİRİŞ

Kemik, organik ve inorganik bileşenlerden oluşan metabolik olarak aktif denge sağlayan bir organdır. Travma, kalıtsal eksiklik ve patojenite gibi durumlar kemik kaybına neden olabilir. Kemik kaybını yerine koymak için otojen kemik grefti, allogreft, ksenogreft ve alloplastik kemik greftleri kullanılmaktadır.¹ Kemik rejenerasyonunda kullanılan greft, sünger, membran ve iskele gibi malzemeler biyouyumluluk, osteoindüksiyon, osteokondüksiyon ve osteojenik özelliklerine göre değerlendirilir. Materyalin osteojenik ve osteoindüktif özellikte olması kemik rejenerasyon mekanizmasında direkt rol oynaması nedeniyle öncelikle tercih sebebi olmaktadır.² Kemik dokusunun biyomimetik yapısı ve fonksiyonu göz önüne bulundurulduğunda kemik rejenerasyonunu artırmaya yönelik yeni materyaller ve yöntemler araştırılmaktadır. Güncel doku mühendisliği uygulamaları, kaybolan dokunun yerine konması açısından önemli bir alandır.¹

Doku mühendisliği, hücrelerin, iskele yapıların ve biyoaktif faktörlerin kullanılmasıyla hasar görmüş dokuların, organların fonksiyon ve morfolojisinin onarımını hedefleyen disiplinler arası bir alandır.³ Doku tamiri veya rejenerasyonunun doğal süreci; hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozu şeklinde devam eder. Tüm bu süreç esnasında matris bileşenleri, büyüme faktörleri ve diğer pek çok protein sentezlenir ve salgılanır. Rejenerasyonda önemli bir rol alan büyüme faktörleri, sinerjistik etki yaratan proteinler ve ilaçların birlikte kullanılmasıyla doku mühendisliğinde araştırma konusu olmuştur.⁴

Anjiyogenez, kemik iyileşmesinin ve yeniden şekillenmenin ilk adımıdır. Yeni oluşan damarlar, konak hücreleri tarafından gereksinim duyulan besin ve oksijeni sağlar. Yara iyileşmesi sırasında damarlanma ve kemik oluşumunu indüleyecek lokal faktörlerin defekt bölgesine salımı kemik rejenerasyonunda rol oynar.⁵ Osteojenik özelliğe sahip maddelerden oluşan lokal ilaç salım sistemleri özellikle büyük kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda umut vaat

edici stratejiler sunmaktadır. Bu lokal ilaç sistemleri defekt bölgesine uygun konsantrasyonda uygulanarak osteojenik etkinin görülmesini sağlarken sistemik uygulamanın olası yan etkilerinden kaçınılımı olur.⁶ Dokuların kemik rejenerasyon kapasitesini artırmak için greft, membran ve iskelelerle birlikte pek çok indükleyici materyal lokal olarak kullanılmaktadır. Bu materyalleri üç ana başlık ve alt başlıklar halinde özetleyebiliriz (Şekil 1). Literatürdeki kemik yapımını destekleyen çalışmalara ait uygulamalar Tablo 1’de verilmiştir.

1. Büyüme Faktörleri

Büyüme faktörleri hücrelerin proliferasyonunu, diferansiyasyonunu ve migrasyonunu kontrol eden polipeptitlerdir.⁷ Büyüme faktörlerinin periodontal rejenerasyonda rutin kullanımıyla ilgili bilgiler halen sınırlıdır. Büyüme faktörlerinin defekt bölgesinde yeterli konsantrasyona ulaşabilmesi için kontrollü salım yapabileceği özelliğine sahip üç boyutlu yapı iskelelerinin stabilizasyonu ve biyoaktivitelerinin korunmasının sağlanması amacıyla çalışmalar devam etmektedir.⁸

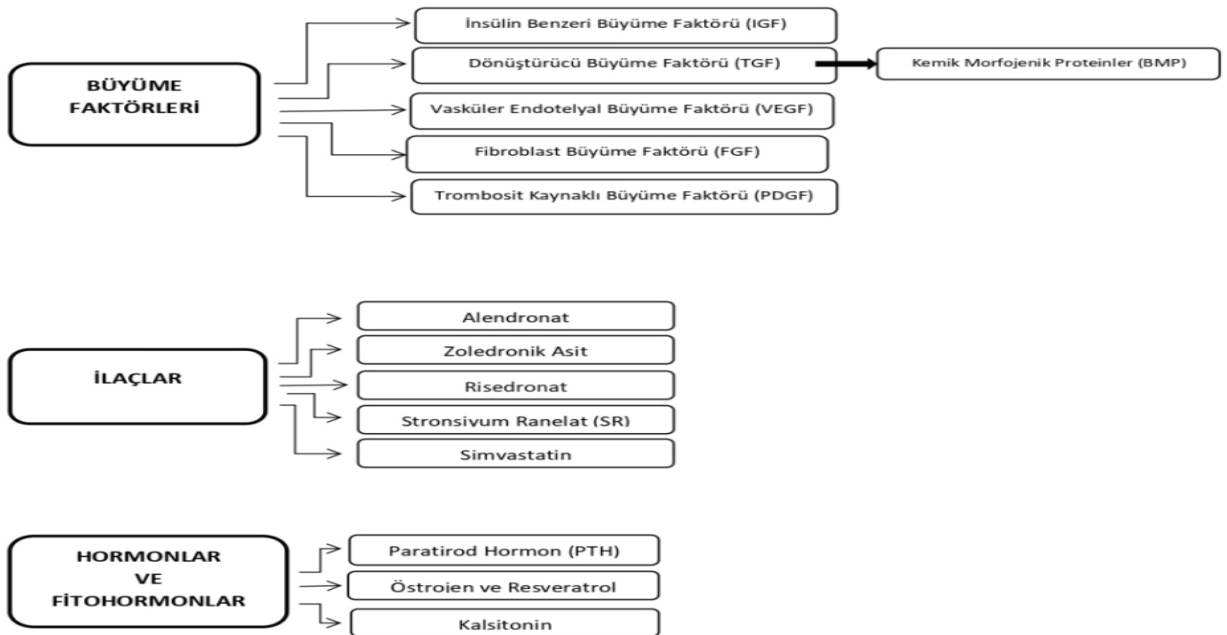
1.1. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü (IGF)

İnsülin belirli bir konsantrasyon aralığında glukoz alımını, alkalen fosfataz (ALP) ve kolajen üretimini artırabilir. İnsülin reseptörü olmayan osteoblastların osteojenik diferansiyasyonu azalmış olup ALP, osteokalsin (OCN), Runt aracılı transkripsiyon faktör-2 (RUNX2) ve nükleer faktör kappa- β (NFkappa β) ligand aracılı faktör seviyelerinin azalmış olduğu saptanmıştır. NFkappa β osteoklast diferansiyasyonu için önemli bir rol oynar. İnsülin reseptörleri hem osteoblast hem de osteoklastlarda bulunurken, insülin reseptör substratı (IRS) sadece osteoblastlarda bulunur. IRS, insülin ve IGF’nin sinyal iletiminde önemli bir faktördür.⁹ IGF, apoptozu baskılayarak mezenkimal hücrelerin

proliferasyonunu artırır. Osteoblastlar tarafından üretilen izoformları kök hücrelerin proliferasyonunu ve osteoblastların farklılaşmasını sağlarken kemik matris birikimini indükler.⁹⁻¹¹ IGF-1, kemik rejenerasyonunun temellerinden birini oluşturan anjiyogenezisi artırır.⁹

1.2. Dönüştürücü Büyüme Faktörü β (TGF- β)

TGF- β ailesi üyeleri, hücrelerin çoğalması ve farklılaşmasının yanı sıra migrasyon ve hücre sağ kalımını içeren çok sayıda farklı biyolojik etkiyi düzenler.¹⁰ TGF- β , kemik yapımının erken aşamalarında kemiği oluşturan hücreler ve makrofajlar için güçlü bir kemotaktik olduğu bilinmektedir. TGF- β ; osteoblastlar, degranüle trombositler, enflamatuar hücreler, endotel, kondrositler ve ekstrasellüler matris tarafından üretilir. Ayrıca TGF- β , kolajen, ALP, OCN ve osteopontin (OPN) gibi hücre dışı proteinlerin yanı sıra kemik morfolojik protein (BMP) sentezi için sinyal gönderir.¹¹ TGF- β molekülleri, reseptörlere bağlanamayan inaktif öncü moleküller olarak salgılanır ve enzimatik ayrışma ile aktive edilir. TGF- β , epitel ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken, fibroblastlar, kondrositler ve osteoblastlar gibi mezenkimal hücreler ile mezenkimal kök hücrelerin (MSC) proliferasyonunu teşvik ederler.¹⁰ TGF- β tip II kolajeni inhibe ederken, tip I kolajeni aktive eder.¹² TGF- β , eksojen olarak uygulandığında farklı çevresel koşullara veya dozajdaki değişikliğe bağlı farklı hücresel yanıtlar gösterir.^{10,13} TGF- β eksikliği genellikle daha düşük mineralizasyona ve daha az kemik oluşumuna yol açmaktadır.¹¹ Srouji ve ark.¹⁴ yaptığı bir çalışmada, TGF- β ve IGF içeren hidrojel iskeleler, sıçanlarda oluşturulan segmental defektlere uygulanmıştır. İki, 4 ve 6 haftalık incelemede TGF- β ’nin uygun bir biyobozunmaya sahip olduğu ve osteointegrasyona olumlu etkisi olduğu görülmüştür.¹⁴



Şekil 1. Doku mühendisliğinde kullanılan kemik rejenerasyonunu destekleyen uygulamalar

Tablo 1. Kemik yapımını destekleyen çalışmalar

Kemik Yapımını Artıran Materyal	Gruplar	Çalışma Süresi	Değerlendirme Kriterleri	Çalışma Sonucu	Referans
TGF-β, IGF-1	TGF-β, IGF-1, TGF-β+IGF-1 yüklü hidrojel iskeleler	2., 4. ve 6. haftalar	Sıçan tibiasına oluşturulan segmental defektlerden radyografik analiz yapılmıştır.	Kemik dolumu en fazla TGF-β+IGF-1 grubunda görülmüştür. TGF-β'nin biyobozunmaya uygun olduğu ve osseointegrasyona katkısı olduğu bulunmuştur.	14
BMP-7	Elektrospinning yöntemiyle BMP-7 eklenen nanohidroksiksiapatit PCL iskele	7., 14. ve 21. günler	MC3T3E1 hücre kültüründe membranın osteoblastik diferansiyasyona etkisi değerlendirilmiştir.	BMP-7'nin fibroblastik hücre proliferasyonu ile birlikte OPN ve OCN ekspresyonunu artırdığı bulunmuştur.	19
BMP-2	BMP-2+kolajen sünger, BMP-2+β-TCP, β-TCP, kolajen sünger	2. ve 8. haftalar	Sıçan kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektlere, histolojik ve immünohistokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	En fazla yeni kemik oluşumu BMP-2+β-TCP grubunda görülmüştür. OPN ekspresyonu hem BMP-2+β-TCP hem BMP-2+kolajen sünger gruplarında görülürken, OCN hiçbir grupta gözlenmemiştir.	21
BMP-2	BMP-2 yüklü heparin nanopartiküllü fibrin jel, BMP-2 yüklü fibrin jel, heparin nanopartiküllü fibrin jel ve fibrin jel	4. hafta	Sıçan kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektlere, histomorfometrik, dansitometrik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	Histolojik ve radyografik olarak en fazla kemik dolumu sağlayan grup BMP-2+heparin nanopartiküllü fibrin jel grubudur. Aynı zamanda BMP-2+heparin nanopartiküllü fibrin jel grubuna göre daha fazla ALP ve OCN ekspresyonu göstermiştir.	20
BMP-2	1.25 µg BMP-2 +kolajen sünger, 2.5 µg BMP-2+kolajen sünger, 5.0 µg BMP-2 +kolajen sünger, 10.0 µg BMP-2 +kolajen sünger, 20.0 µg BMP-2 +kolajen sünger	2., 4. ve 8. haftalar	Sıçanların kalvariasına kritik boyutta oluşturulan defektler histolojik ve radyografik olarak incelenmiştir.	2.5 µg ve daha yüksek dozlarda yüksek kapanma oranı görülmüştür.	22
BMP-2, FGF-2	BMP-2 ve FGF-2 yüklü çift katlı kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele, BMP-2 yüklü çift katlı kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele ve kalsiyum fosfat-kolajen-HA iskele	3. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirmesi yapılmıştır. Ardından fare kalvariasında açılan kritik boyuttaki defektler mikro-BT ile incelenmiştir.	Mikro-BT incelemesinde BMP-2+FGF-2 grubunun BMP-2 grubuna göre daha fazla kemik oluşturduğu görülmüştür. BMP-2 ve FGF-2, ALP ekspresyonunu artırmıştır. FGF-2, BMP-2'ye göre daha az olgun kemik oluşturduğu görülmüştür.	4
FGF-18	100 ve 500 ng konsantrasyonlarda FGF-18 içeren enjekte edilebilir kalsiyum sülfat içerikli kitin-PLGA hidrojel	1., 3., 6. ve 8. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirmesi yapılmıştır. Ardından fare kalvariasına oluşturulan 3mm'lik defektlere mikro-BT incelemesi yapılmıştır.	500 ng FGF-18 içeren enjekte edilebilir kalsiyum sülfat içeren kitin-PLGA hidrojel'in ALP aktivitesini anlamlı derecede artırdığı ve daha hızlı şekilde olgun kemik oluşturduğu görülmüştür.	23
Zoledronik Asit	Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 iskele, nanoIGF ile stimüle edilmiş zoledronik asit iskele ve nanoIGF+Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 iskeleler	2. ve 8. haftalar	Tavşan tibiasına açılan kritik boyuttaki defektlere histokimyasal analiz yapılmıştır.	IGF'nin zoledronik asitin salım hızını azalttığı ve nanoIGF+Zoledronik asit+PLA+tietilsitrat +Pluronic F127 membranının lamellar kemik oluşumunu artırırken daha hızlı kemik oluşumu sağladığı görülmüştür.	26

Alendronat	5 mg ve 1mg Alendronat içeren bifazik kalsiyum fosfat iskeleler	4. ve 8. haftalar	Sıçan tibiasında oluşturulan segmental defektlere radyografik, histolojik ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır.	5 mg Alendronat içeren bifazik kalsiyum fosfat iskelelerin 8. haftada kemik hacmini artırdığı, ALP, OCN aktivitesinde ve kalsiyum içeriğinde artış görülmüştür.	33
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	30.gün	Deneysel olarak oluşturulan periodontitisi olan sıçanların periodontal ceplerine histolojik analiz yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, kolajen üretimini ve fibroblast sayısını artırdığı görülmüştür.	32
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	2. ve 6. aylar	Kemik içi defekte sahip periodontitisli hastalara klinik ve radyolojik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu uyararak, sondlama derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	28
Alendronat	%1 Alendronat jel+Cerrahi tedavi, Cerrahi tedavi	3. ve 6. aylar	Klinik olarak periodontitisi olan hastalara klinik ve radyolojik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın sondlama derinliğini azlattığı, daha iyi bir klinik ataşman kazancı sağlamıştır. Radyografik olarak ise kemik onarımını artırdığı görülmüştür.	34
Alendronat	Topikal sodyum-alendronat+SRP, SRP	7., 15. ve 30. günler	Deneysel olarak oluşturulan periodontitisi olan sıçanların periodontal ceplerine histolojik ve immünohistokimyasal analizler yapılmıştır.	Sodyum-alendronat'ın kemik dolumu sağladığı görülmüştür. Yüksek ALP ve OPG ekspresyonu gösterirken düşük RANKL ve TRAP pozitif hücre gözlenmiştir.	35
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	2. ve 6. aylar	Tip II diyabeti olan periodontitis hastalarına klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın tip II diyabeti olan periodontitis hastalarında kemik dolumunu uyararak, sondlama derinliğinde azalma ve klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	36
Alendronat	0.1 ml %1 Alendronat jel+SRP, SRP	3., 6. ve 12. aylar	Mandibular klas II furkasyon defektlere sahip hastalara klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın vertikal ve horizontal olarak kemik yapımını artırdığı ve sondlama derinliğinde azalma sağladığı görülmüştür.	37
Alendronat, PRF	PRF+%1 Alendronat jel+Cerrahi tedavi, PRF+Cerrahi tedavi, Cerrahi tedavi	9. ay	3 duvarlı SD \geq 5 mm olan kemik içi defektlere sahip orta dereceli periodontitis hastalarında klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, PRF'e göre daha fazla uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	38
Alendronat, PRF	PRF+%1 Alendronat jel, PRF	3 ve 6. aylar	Faz I tedavi sonrasında SD \geq 5 mm olan ve CAL \geq 3 mm olan ve sınıf II furkasyon defekti olan hastalara klinik ve radyografik ölçümler yapılmıştır.	Alendronatın kemik dolumunu, PRF'e göre daha fazla uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.	39
Zoledronik Asit	Kontrol, ovariectomize, ovariectomize+sistemik zoledronik asit	2. ve 8. haftalar	Tavşanların bilateral olarak tibiasına yerleştirilen otojen kemik grefti ve hidroksiapatit kaplı titanyum implantlar, histolojikve mikro-BT analizi ile değerlendirilmiştir.	Zoledronik asitin mineralize kemik hacmini ve implant-kemik temas oranını artırdığı görülmüştür.	41

Zoledronik Asit	Kontrol+Zoledronik asit, sentetik kemik grefti+zoledronik asit, ksenogreft+Zoledronik asit	6. ve 12. haftalar	Sıçanlara oluşturulan kalvaryl kritik boyuttaki defektler histolojik olarak değerlendirilmiştir.	Zoledronik asitin, ksenogreftin rezorpsiyonunu azalttığı ve kemik formasyonunu sentetik kemik grefti grubuna göre daha fazla artırdığı görülmüştür.	42
Zoledronik Asit	1 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele, 10 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele, 50 µmol l-1 Zoledronik asit+jelatin nanopartiküllü titanyum iskele	8. hafta	Ovariectomize tavşanların femoral kondilinde oluşturulan defektlerin histolojik ve mikro-BT incelemesi yapılmıştır.	50 µmol l-1 ZA yüklü iskelenin osteogenezi ve kemik büyümesini daha fazla desteklediği görülmüştür.	43
Zoledronik Asit	Jelatin sünger+Zoledronik asit, jelatin sünger+salin solüsyonu	2. ay	Randomize klinik çalışmada hastaların bilateral olarak çekilen üçüncü molar dişlerin soketlerine BT değerlendirmesi yapılmıştır.	Zoledronik asitin lokal uygulamasının radyografik olarak kemik iyileşmesini artırdığı gözlemlenmiştir.	44
Risedronat	Otojen kemik grefti, otojen kemik grefti+5 mg Risedronat, 5 mg Risedronat	4. ve 8. haftalar	Tavşanlarda açılan kalvaryl kritik boyuttaki defektlere histolojik, immüno histokimyasal ve radyografik değerlendirmeler yapılmıştır.	Risedronatın greft üzerinde erken dönemde anti- rezorptif özellik gösterdiği, geç dönemde ise yeni kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir.	45
Risedronat	Risedronat yüklü kitosan-polivinil alkol iskele+%10'luk nanobiyoaktif cam, Risedronat yüklü kitosan-polivinil alkol iskele+%30'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan-polivinil alkol iskele+%10'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan- polivinil alkol iskele+%30'luk nanobiyoaktif cam, Kitosan-polivinil alkol iskele	12. hafta	İskele yapısıyla ilgili mekanik dayanıklılık testi yapılmış ve pörözite testi SEM ile değerlendirilmiştir. Osteosarkom hücreleri üzerindeki etkisi ve köpeklerin kritik boyuttaki mandibular defektler histolojik, immüno histokimyasal ve radyografik olarak incelenmiştir.	Risedronatın hücreler üzerinde, proliferasyonu ve ALP seviyesini artırdığı, mandibuler defekte ise trabeküler kemik yapısını artırdığı ve kolajen üretimini desteklediği gözlemlenmiştir.	46
Stronsiyum Ranelat	Sistemik olarak verilen 625 mg/kg/gün (5/7 gün) Stronsiyum ranelat, plasebo	4., 8. ve 12. haftalar	6 aylık dişi sıçanların tibiasına açılan kritik boyuttaki defektler; mikro-BT, nanomekanik test ve dalga boyu X-ışını dağılım spektroskopisi ile değerlendirilmiştir. Plazmada IGF-1 varlığı incelenmiştir.	Stronsiyum ranelatın kemik defektinin dolmasını önemli ölçüde hızlandırdığı, defekt bölgesindeki kortikal ve trabeküler mikromimariyi iyileştirdiğini gözlemlenmiştir.	52
Stronsiyum Ranelat	Kolajen sünger, kolajen sünger+5 mM Stronsiyum ranelat, kolajen sünger+50 mM Stronsiyum ranelat	2., 4. ve 6. haftalar	Sıçanlara oluşturulan kalvaryl kritik boyuttaki defektler histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	50 mM Stronsiyum ranelatın kemik rejenerasyonunu artırdığı ve hızlandırdığı gözlemlenmiştir.	53

Stronsiyum Ranelat	Stronsiyum ranelat ve HA mikroküreleri eklenen aljinat hidrojel RGD iskele, Kalsiyum ve HA mikroküreleri eklenen aljinat hidrojel RGD iskele	15. ve 60. günler	Sıçanların femuruna oluşturulan silindirik defektler histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır. Serumda Stronsiyum ranelat varlığı incelenmiştir.	Stronsiyum ranelatın artmış kemik iyileşmesiyle birlikte, erken kemik oluşumu desteklediği gözlemlenmiştir.	54
Stronsiyum Ranelat	Ovariectomize, kontrol, ovariectomize+sistemik stronsiyum ranelat 625 mg/kg/gün	4. hafta	Sıçanların femuruna oluşturulan defektler mikro-BT, FTIR ve EDS analizleri ile değerlendirilmiştir.	Stronsiyum ranelatın, kemik onarımını desteklediği ve yeni oluşan kemiğin mikromimarisini iyileştirdiği gözlemlenmiştir.	55
PTH	Polipropilen fumarat+hidrojel iskele, plasebo, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+1 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+3 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+10 µg PTH 1-84, polipropilen fumarat+hidrojel iskele+30 µg PTH 1-84	3., 7., 21., 56. ve 84. günler	Sıçan femuruna oluşturulan kritik boyuttaki defektler mikro-BT ile değerlendirilmiştir.	3 ve 10 µg PTH'nin kemik hacmini ve mineral yoğunluğunu daha fazla artırdığı saptanmıştır.	61
PTH (1-34)	Kontrol, 0.5 mg PTH (1-34)-TBC, 0.1 mg PTHrP-1-TBC, 0.5 mg PTHrP-1-TBC	12. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasına oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik, immünohistokimyasal ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	0.5 mg PTHrP-1-TBC'nin diğer gruplara göre daha fazla OCN, COL-1 RUNX-2 ekspresyonlarını artırdığı aynı zamanda kontrollü salım göstererek kemik oluşumunu ve anjiyogenezi artırdığı görülmüştür.	62
PTH	Kontrol, 0.5 mg PTH (1-34)-MBG, iPTH (1-34)-MBG (0.04 mg/gün, 50 gün boyunca aralıkla), 0.1 mg PTHrP-2-MBG, 0.5 mg PTHrP-2-MBG	3., 6. ve 9. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasında oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik ve mikro-BT değerlendirilmesi yapılmıştır.	0.5 mg PTHrP-2'nin anjiyogenez için indüksiyon yaptığı ve remodelasyon hızını artırdığı görülmüştür.	59
PTH	Jel-nHAP, jel-nHAP-10 PTH, jel-nHAP-20 PTH, jel-nHAP-50 PTH	12. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından sıçanların kalvariasında oluşturulan kritik boyuttaki defektlere histolojik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	Jel-nHAP-50 PTH'nin OCN ve RUNX2 ekspresyonlarını ve kemik yapımını önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir.	60

PTH, Stronsiyum Ranelat	15 mg Stronsiyum ranelat+poloksomer tablet, 15 mg Stronsiyum ranelat+kitosan mikropartiküllü poloksomer tablet+2.5 µg PTH, 15 mg Stronsiyum ranelat+ poloksomer tablet+2.5 µg PTH, 2.5 µg PTH+poloksomer tablet, 2.5 µg PTH+ kitosan mikropartiküllü poloksomer tablet, mikropartiküllü poloksomer tablet	4. ve 8. haftalar	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından ovariektomize sıçanların kritik boyuttaki defektlerine histolojik değerlendirme yapılmıştır.	Stronsiyum ranelatin tek başına anlamlı derece kemik dolumu sağlamadığı ancak PTH'la birlikte sinerjistik etki göstererek kemik dolumunu artırdığı görülmüştür.	63
PTH	Kontrol, 0.1 mg/ml PTHrP-1+COL-1, 0.3 mg/ml PTHrP-1+COL-1, 0.5 mg/ml PTHrP-1+COL-1	3. ve 6. haftalar	Sıçanların kuadrisepsinde oluşturulan ceplere radyolojik, histolojik ve immüno histokimyasal değerlendirmeler yapılmıştır.	0.3 mg/ml PTHrP-1+COL-1 blok materyalinin diğer konsantrasyonlara göre COL-1, ALP, OCN ve RUNX2'yi artırarak osteojenik aktiviteyi artırdığı ve ektopik kemik oluşumuna neden olduğu saptanmıştır.	64
Resveratrol	(0:10, 1:10, 2:10, 3:10, 4:10, 5:10) ağırlık yüzdelerindeki Resveratrol+nHA+kitosan nanopartikül	6. hafta	Öncelikle <i>in vitro</i> değerlendirilmesi yapılmıştır. Ardından ovariektomize sıçanların femurunda oluşturulan defektlere histolojik ve mikro-BT değerlendirmesi yapılmıştır.	Resveratrol yüklü mikroküreler; TNF-α, IL-1β ve iNOS inflamatuvar belirteçlerin düşürülmesini sağlamışlardır. Özellikle Resveratrol ağırlık yüzdesi 5:10 olan grubun, kemik rejenerasyonunu hızlandırdığı görülmüştür.	71
Kalsitonin	Kontrol, kalsitonin ilişkili peptit (CGRP), CGRP antagonisti (CGRP8-37)	14. gün	Sıçanların mandibulasında distraksiyon osteogenezi uygulaması yapılmış ve çalışma grupları lokal olarak distraksiyon kallusuna enjekte edilmiştir. Ardından mandibular dokular histolojik, immüno histokimyasal ve mikro-BT değerlendirmesi yapılmıştır.	CGRP'nin distraksiyon osteogenezi sırasında kemik oluşumunu hızlandırdığı saptanmıştır.	75

Kemik Morfojenik Proteinler (BMP)

TGF-β ailesinin bir üyesi olan. BMP'ler, transkripsiyon faktörlerinin fosforilasyonunu düzenleyerek iskelet ve kemik rekonstrüksiyonunu kontrol eder.^{7,10} BMP'nin sinyal iletiminde Smad proteinleri (Smad 1 ve 5) serin/tirozin kinaz reseptörüne bağlanarak hedef genlerin transkripsiyonunu sağlar.^{10,11} BMP'ler farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden ALP, OCN, RUNX2 gibi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu sağlayarak öncü hücrelerin aktif osteoblastlara dönüşmesini sağlayarak kıkırdak ve kemik oluşumunu indükler.^{7,10,15} BMP'ler *in vitro* olarak, osteoblastların ve kemik mezenkimal stromal hücrelerinin ALP ekspresyonunu

arttırmaktadırlar.¹³ Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylı BMP ürünleri, Infuse (BMP-2), OP-1 (BMP-7), iFaktör (P-15) gibi ticari ürünler klinik olarak kemik gelişiminin desteklenmesinde kullanılmaya başlanmıştır. Bunlardan Infuse'un 2007 yılında, sinüs ogmentasyonu ve soket koruma gibi maksillofasial yetersizliklerde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.¹⁶ Mbalaviele ve ark. nın¹⁷ yaptığı bir *in vivo* araştırma sonucunda, kemik oluşumunun artırılmasında BMP-2'nin β-katenin ile sinerjistik olarak görev aldığı gözlenmiştir. BMP'ler vaskülerizasyonda en etkili uyarıcıdır.⁸ Özellikle BMP-2 olmak üzere, BMP-4, BMP-5 ve BMP-7, kemik

oluşumu için osteoprogenitör hücrelerin osteoblastlara farklılaşmasını destekler.^{7,8} Ancak yarı ömrü kısa olan BMP-2'nin kısa süreli biyoaktivitesini artırmak için yapılan aşırı doz yüklemesi ektopik kemik oluşumuna yol açmaktadır.⁷ BMP'ler kemik kırıklarını iyileştirmek, periodontal kemik defektlerini tedavi etmek, kemik greftlerinin terapötik etkilerini artırmak gibi klinikte pek çok alanda kullanılmaktadır.¹² Gürbüz ve ark. nın¹⁸ yaptığı bir çalışmada polikaprolakton (PCL) iskeleyle kolajen, nanohidroksiapatit çekirdekler ve BMP-7 elektrosponnig yöntemiyle yüklenerek 3 farklı katmandan oluşan bir membran üretilmiştir. Üretilen bu membran *in vitro* olarak osteoblastik aktivite açısından incenmiştir. Çalışma sonucunda BMP-7'nin osteoblastik farklılaşmayı artırdığını gözlemlemişlerdir. Chung ve ark. nın¹⁹ yaptığı bir çalışmada BMP-2, nanopartiküllü fibrin jel kompleksine yüklenmiştir. Bunun sonucunda BMP-2'nin kemiğin yeniden şekillenmesini önemli ölçüde artırdığını ve oluşan yeni kemiğin daha olgun ve yüksek oranda mineralize olduğu görülmüştür. Kim ve ark.nın²⁰ yaptığı bir çalışmada, BMP-2 farklı taşıyıcılarla subkutan olarak sıçana yerleştirilmiştir. İkinci ve 8. haftalarda yapılan immünohistokimyasal ve histometrik incelemelerde BMP-2 yüklü grupların diğer gruplara göre oluşan yeni kemik miktarında artış olduğu gözlemlenmiştir. Pelaez ve ark.nın²¹ yaptığı bir çalışmada, BMP-2'nin en etkili dozunu bulmak amacıyla sıçana kritik boyutta defekt modeli oluşturulmuş ve kolajen sünger yardımıyla çeşitli dozlardaki BMP-2 defekt bölgesine uygulanmıştır. Çalışma sonucunda BMP-2'nin osteoindüktif bir doz eşiğine geldiğinde lokal kemik oluşumunu hızlandırdığı görülmüştür. Yapılan çalışma modelinde bu eşiğe, 1.25/2.5 µg'lik dozlarda ulaşılmıştır. BMP-2'nin 2.5 µg'dan yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu, kemik oluşumunda ya da olgunlaşmasında artış gözlenmediği ve artan dozlarının yan etkilere neden olabileceği sonucuna varılmıştır.

1.3. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)

VEGF, fizyolojik ve patolojik anjiyogenezde çok önemli bir faktör olup doku rejenerasyonunda rol oynamaktadır.^{7,8,10} VEGF çoğunlukla, Faktör-1a (HIF-1a) yoluyla hipoksi ile indüklenir.¹⁰ İnterlökin-6'nın (IL-6) uyarılmasıyla makrofajlar ve trombositler tarafından üretilir.⁷ VEGF, neovaskülarizasyonu kolaylaştırarak endotel hücrelerin göçünü destekler. VEGF'nin Runx2 transkripsiyonu yoluyla osteoblastogenezi artırabileceği gösterilmiştir. VEGF, intramembranöz kemik oluşumunun yanı sıra endokondral kemik oluşumunu da artırmaktadır. VEGF; TGF-β₁, BMP-2 ve BMP-7 düzenlenmesini yukarı yönde artırarak anjiyogenez ve osteogenez arasında bir pozitif ilişkiye neden olur.^{10,15} VEGF'nin yarı ömrü altı ila sekiz saat arasındadır, bu da sürekli aktiviteyi sürdürmek için kontrol uygulamasının gerekli olduğunu göstermektedir.⁷

1.4. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF)

FGF, tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır.⁷ FGF, hem endotel hücrelerinin hem de MSC'lerin proliferasyonunu

artırarak anjiyogenezde görev alır.^{7,10,11} Mezenkimal kaynaklı rejenerasyonda, FGF kırıkta farklılaşmasını destekler ve kırıkta vaskülarizasyonu artırarak endokondral kemikleşmeyi hızlandırır. FGF ailesinin 22 farklı alt grubundan biri olan FGF-2, kronik yaralar ve iskemik organ durumları gibi gelişmiş revaskülarizasyon gerektiren durumlarda yararlı bir farmakolojik ajan olarak kabul edilir.¹⁰ FGF/FGF reseptör sinyalizasyonu doğrudan osteoblast farklılaşmasını indüklemeyi ancak osteoblast farklılaşmasını düzenler.³ Kemik dokusunda osteoblastlar tarafından üretilen FGF-2, onarım ve yeniden şekillenme sırasında salınır ve kemik matriksi içinde birikir. FGF-2, hücre sayısını ve vaskülarizasyonu artırarak kemik oluşumunun erken aşamasına katkı sağlar.¹⁰ Ancak yüksek dozlarda FGF-2 uygulaması kemik oluşumunu inhibe eder.⁴ FGF-2'nin yanı sıra FGF-18'de, osteoprogenitör hücrelerin BMP-2 duyarlılığını artırır.^{4,22} FGF-18 aynı zamanda ALP ekspresyonunu artırarak kemik dolumu sağlar.¹ Bu nedenle FGF'ler BMP-2'ye olan sinerjistik etkileri nedeniyle çalışmalarda çoğunlukla birlikte kullanılır.^{1,4,22} FGF-18, biyoseramiklerle yaptığı elektrostatik etkileşim sayesinde kontrollü salım sağlar ve bu da kemik rejenerasyonunu destekler.¹ FGF'ler osteoindüktif etkiye sahip olmasalar bile uygun koşullar altında osteogenezisi hızlandırır.³

1.5. Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF)

Trombositler, içinde yüksek miktarlarda büyüme faktörleri bulunduran vücudun hücresel elemanlarından biridir. Yara kapanmasını hızlandıran ve doku onarımını destekleyen çeşitli büyüme faktörleri, kolajen liflere bağlandıktan sonra ya da trombin ile temas ettikten sonra trombositlerin alfa granüllerinde depolanır. Trombositler, bir yaralanma bölgesinde ortaya çıkan yara iyileşme sürecinde rol oynayan ilk elemanlar arasında yer alır.¹⁰ Otojen kan alımından elde edilen trombosit konsantrasyonları, potansiyel rejeneratif biyomazemeler olarak ortaya çıkmıştır. İlk defa Choukroun ve ark.²³ tarafından tanımlan trombosit konsantrasyon ürünüdür. Trombosit konsantrasyonlarının hazırlanmasında antikoagülan içermeyen tüpler kullanılır. Trombositlerde keşfedilen PDGF'ler otokrin olarak üretilen granül şeklindeki polipeptitlerdir. PDGF'ler trombositler, fibroblastlar, nöronlar, makrofajlar, preosteoklastlar ve düz kas hücreleri tarafından eksprese edilirler. Biyolojik mekanizmalarını kullanmak için genellikle otokrin ve parakrin mekanizmaları kullanılır.²⁴ Kemik onarımının veya yara iyileşmesinin çok erken bir aşamasında salınarak ve MSC, makrofajlar ve osteoblastlar için mitojenik ve kemotaktik bir madde olarak görev yapar.¹¹ GEM 21S, rekombinant insan trombosit kaynaklı büyüme faktörü B homodimeri (PDGF-BB) ve beta-trikalsiyum fosfattan oluşan kemik greftidir. GEM 21S'in otojen kemik grefti ile benzer şekilde kaynama gösterdiği ve düşük yan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. GEM 21S sıklıkla ortopedi operasyonlarında kullanılsa da periodontal

kemik içi defektlerde, furkasyon defektlerinde ve periodontal defektin eşlik ettiği diş eti çekilmelerinin tedavisinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır.²⁵

2. İlaçlar

2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, inorganik pirofosfatlara benzer bir yapıya sahip sentetik moleküllerdir. Osteoporoz tedavisinde klinik olarak kullanılan azot içeren bifosfonatlar, osteoklastları inhibe ederler. Fosfonatların osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesi, yeni oluşan kemik bölgesindeki dengeyi katabolik yanıtta anabolik yanıtta değiştirerek başarılı bir kemik iyileşmesi sağlar.²⁶ Pirofosfonatlar kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olup serumda bulunurlar. Kalsiyum şelasyonu oluşturarak kemik mineralizasyon sürecini düzenlerler. Hidroksiapatit agresyonunun çözümlenmesinde ve kristal oluşumunun inhibisyonunda görev alırlar. Bifosfonatlar osteoklastların apoptozisine neden olmasının yanı sıra hücre dışı sinyal düzenleyici kinazların fosforlanmış fraksiyonuyla etkileşerek osteoblast ve osteosit apoptozunu engeller. Hücresel düzeyde ise kolejenaz enzimini inhibe ederek kolajen biyosentezini artırır.²⁷

Alendronat

Alendronat (ALN), kemiğin rezorpsiyonunu engelleyen bir aminobisfosfonattır.²⁸ Matris metalloproteinazları inhibe ederek prostoglandin sentezinin inhibisyonuna neden olur.²⁷ ALN'nin sistemik kullanımının alveoler kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve yoğunluğunu artırdığı, hem hayvan hem de insan modellerinde gösterilmiştir.²⁹ ALN, osteoklastların hücre iskeletini değiştirerek farklılaşmasını önler ve apoptozuna neden olur.³⁰ ALN; BMP-2, ALP, kolajenaz-1 (COL-1), IL-1, IL-6 ve OCN aktivitelerinin artmasını destekler.²⁷ Önceki raporlar, çene osteonekrozu ile sistemik ALN kullanımı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.³¹ Bu nedenle, ALN'nin lokal kullanımı, yan etkilerinden kaçınmak için bir alternatif olarak önerilmiştir. Kajimoto ve ark. nın³² yaptığı bir çalışmada sıçanlarda deneysel periodontitis oluşturulmuştur. Kök yüzey düzleştirilmesine ek olarak uygulanan %1 ALN jelinin, furkasyon bölgesinde kemik rejenerasyonunu artırdığı görülmüştür. Park ve ark.³³ tarafından sıçan tibiasında defekt oluşturulduğu bir çalışmada, ALN (5 mg/1 mg) ilave edilen bifazik kalsiyum fosfat (BCP) iskele uygulanmıştır. ALN konsantrasyonu 5 mg olan grupta 8 hafta sonunda, kemik hacminde kazanç ile birlikte ALP, OCN aktivitesinde ve kalsiyum içeriğinde artış gözlemlenmiştir. Carvalho Dutra ve ark.nın³⁴ yaptığı bir randomize klinik çalışmada, periodontitisli 32 hastanın cerrahi tedavisi sırasında kemik içi defektlere %1 ALN jeli lokal olarak uygulamışlardır. Cerrahi tedaviden sonraki 3 ve 6 aylık kontrollerde ALN grubunun plasebo grubuna göre sondlama derinliğinde daha fazla azalma ve daha iyi bir klinik ataşman kazancı gözlemlenmiştir. Dijital radyografi ile yapılan ölçümlerde ise, ALN grubunun önemli ölçüde periodontal kemik onarımında etkili olduğu görülmüştür. De Almeida ve ark.nın³⁵

yaptığı bir çalışmada, sıçanlara deneysel periodontitis oluşturulmuş ve kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak sodyum-ALN lokal olarak uygulanmıştır. Yapılan histomorfometrik analizler sonucunda ALN uygulanan grubun uygulanmayan gruba göre daha fazla furkasyon dolumu sağladığı görülmüştür. Yapılan immünohistokimyasal analizde ise ALN grubunda diğer gruplara göre daha fazla osteoprotegrin (OPG), daha az reseptör aktivatör nükleer kappa β (RANKL) ve Tartarik asit rezistan asit fosfataz pozitif hücre gözlemlenmiştir. Pradeep ve ark.nın³⁶ yaptığı bir çalışmada, kemik içi defekti olan tip II diyabetli periodontitis hastalarında %1 ALN jel kök yüzey düzleştirmesini takiben kök yüzeyine uygulanmıştır. İki ve 6 aylık radyografik ve klinik değerlendirme sonucu lokal olarak uygulanan %1 ALN jelinin, kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Pradeep ve ark.nın³⁷ yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada, mandibular klas II furkasyon defektlerinde kök yüzey düzleştirilmesini takiben %1 ALN jel uygulanmıştır. Üç, 6 ve 12. aylarda yapılan klinik ve radyografik değerlendirmede %1 ALN jeli kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Kanoriya ve ark.nın³⁸ yaptığı başka bir randomize klinik çalışmada, kemik içi defekte sahip kronik periodontitisli hastalara %1 ALN jel ve PRF, açık cerrahi ile kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak kemik içi cebe uygulanmıştır. Dokuz aylık kontrolde %1 ALN jel uygulanan grubun diğer gruplara göre kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Sharma ve Pradeep²⁸ yaptığı bir randomize kontrollü klinik çalışmada, kemik içi defekte sahip kronik periodontitisli hastalara %1 ALN jel kök yüzey düzleştirilmesini takiben uygulanmıştır. İki ve 6 aylık radyografik ve klinik değerlendirme sonucu lokal olarak uygulanan %1 ALN jelinin kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür. Wanikar ve ark. nın³⁹ yaptığı bir klinik çalışmada, furkasyon defekti olan hastalara %1 ALN jel ve PRF kök yüzey düzleştirilmesine ilave olarak kemik içi cebe uygulanmıştır. Üç ve 6 aylık radyografik ve klinik muayene sonucu %1 ALN jel uygulanan grubun diğer gruplara göre daha fazla kemik dolumunu uyararak klinik ataşman kazancı sağladığı görülmüştür.

Tüm bu yapılan çalışmalar ışığında %1 ALN'nin lokal uygulaması, cerrahi periodontal tedavi sırasında kemik içi defektlerin tedavisi veya kemik rejenerasyonunda umut verici ve faydalı bir destekleyici ajan olabileceği düşünülmüş ve bununla ilgili *in vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar doku mühendisliğinde önemli bir yer almaktadır.

Zoledronik Asit

Zoledronik asit (ZA), uzun etkili bir bifosfonat olup osteoporozda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. ZA, kallus hacminin artırılmasında rol oynar ancak sistemik kullanımda gastrointestinal tahriş, alveol kemik nekrozu, böbrek fonksiyonlarının bozulması gibi istenmeyen yan etkilere neden olabilir.⁴⁰ Li ve ark. nın⁴¹ yaptığı bir çalışmada, tavşanlara

deneysel osteoporoz oluşturulmuş ve sistemik olarak verilen ZA'nın, implant uygulamasıyla birlikte otojen greftlemede iyileşmeye etkisi incelenmiştir. ZA'nın sistemik tedavisinin, mineralize kemik hacmini ve implant-kemik temas oranını artırdığı görülmüştür. Koparal ve ark.⁴² tarafından sıçanlara oluşturulan kalvaryal defektlere, greft yerleştirilmiş ve cerrahi operasyondan sonra bir hafta boyunca intravenöz ZA uygulanmıştır. Histopatolojik analiz sonucunda ZA'nın kemik oluşumuna katkısı olduğu sonucuna varılmıştır. Yang ve ark.⁴³ tarafından ovariektomize tavşanların femoral kondiline defekt oluşturulmuş, bu defektlere 1, 10 ve 50 $\mu\text{mol l}^{-1}$ ZA yüklü iskeleler yerleştirilmiştir. Histolojik ve mikro-bilgisayarlı tomografi (mikro-BT) analizlerinde, 50 $\mu\text{mol l}^{-1}$ ZA yüklü iskelenin osteogenezi ve kemik büyümesini daha fazla desteklediği görülmüştür. Ahmed ve ark.⁴⁴ yaptığı bir randomize klinik çalışmada hastaların bilateral olarak üçüncü molar dişleri çekilmiş, çekim soketlerinden birine ZA emdirilmiş sünger yerleştirilmiştir. Çekimin hemen sonrasında ve 2 ay sonra soketlerden çekilen BT'de kemik dansite değerlendirmesi yapılmıştır. Çalışma sonucunda ZA'nın lokal uygulamasının radyografik olarak kemik iyileşmesini artırdığı gözlemlenmiştir.

Risedronat

Risedronat, ağızdan alındığında düşük emilime sahip olmakla birlikte yüksek hidrofilik özellikte bir bifosfonattır. Risedronatın ALN ve ZA'ya göre kemiğe daha düşük bir afinitesi vardır.⁴⁵ Risedronat, osteoblastik diferansiyasyonu artırarak kemik gelişimini destekler. Kolajen liflerin artmasını ve trabeküler boşluğun azalmasını sağlar.⁴⁶ Özer ve ark.⁴⁵ tarafından yapılan bir çalışmada risedronatın greft üzerinde erken dönemde anti-rezorptif özellik gösterdiği, geç dönemde ise yeni kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir. Mostafa ve ark.⁴⁶ tarafından yapılan bir çalışmada, risedronat kitosan iskeleye yerleştirilmiş, osteosarkom hücrelerinde ve köpeklerin kritik boyuttaki mandibular defektlerindeki etkinliği incelenmiştir. Risedronatın hücreler üzerinde, proliferasyonu ve ALP seviyesini artırdığı, mandibular defekte ise trabeküler kemik yapısını artırdığı ve kolajen üretimini desteklediği gözlemlenmiştir.

2.2. Stronsiyum Ranelat

Stronsiyum ranelat (SR), aktif ranelik asit organik molekülü ile iki kararlı stronsiyum atomundan (Sr^{2+}) oluşur.⁴⁷ Osteoporoz tedavisinde son dönemde kullanılmaya başlanan bir ilaç olan SR, preosteoblastların bölünmesini uyarak kolajen ve kolajen olmayan proteinlerin sentezini artırır. Aynı zamanda osteoklast farklılaşmasını ve aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır. Böylece kemik oluşumunu destekler.⁴⁸ SR, HA moleküllerindeki kalsiyum iyonlarının yerini alarak yeni kemik oluşum alanlarında birikir.⁴⁹ SR'nin aktive ettiği kemik iliği stromal hücrelerinin osteojenik farklılaşması, siklooksijenaz 2 aracılı prostaglandin E2'yi açığa çıkarır. Ek olarak, SR, OPG'yi yukarı yönde regüle

ederken osteoblastik hücreler de NFkappa β /RANK-ligand ekspresyonunu azaltır. Böylece stronsiyum ranelat RANK/RANK-ligand/OPG sistemini modüle ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır.⁵⁰ SR'nin hem hayvan çalışmalarında hem de klinik deneylerde doza bağımlı olarak doğrudan kemiğe dahil olduğu gösterilmiştir.⁵¹ Zacchetti ve ark.⁵² tarafından yapılan bir çalışmada, ovariektomize kemirgenlerde sistemik SR (625 mg/kg/gün) uygulamasının, kemik defektinin dolmasını önemli ölçüde hızlandırdığı, defekt bölgesindeki kortikal ve trabeküler mikromimariyi ve ayrıca yeni oluşan kemiğin özelliklerini iyileştirdiğini gözlemlenmiştir. Masalskas ve ark.⁵³ yaptığı bir çalışmada, 50 mM SR oluşturulan defekt bölgesine taşıyıcı yardımıyla lokal olarak uygulanmıştır. Altı haftalık iyileşme periyodu sonunda mikro-BT kullanılarak yapılan histomorfometrik analiz sonucu sıçanların kemik defektlerinde tam bir rejenerasyon sergilediği görülmüştür. Henriques Lourenço ve ark.⁵⁴ yaptığı bir çalışmada; SR ve HA mikroküpleri eklenen aljinat hidrojel iskele, kritik boyutlu bir metafiz defektine enjekte edilmiş daha sonra histolojik olarak kemik iyileşmesi gözlemlenmiştir. Altmış gün sonrasında yapılan incelemelerde artmış kemik iyileşmesiyle birlikte, erken kemik oluşumu gözlemlenmiştir. Rosa ve ark.⁵⁵ yaptığı bir çalışmada ovariektomize sıçanların femuruna defekt oluşturulmuş ve sistemik olarak SR uygulanmıştır. İyileşme periyodunun 30. gününde yapılan enerji dağılım spektrometresi ve mikro-BT analizlerinde SR'nin, kemik onarımını desteklediği ve yeni oluşan kemiğin mikromimarisini iyileştirdiği görülmüştür.

2.3. Simvastatin

Simvastatin, statin grubuna ait küçük molekülü bir ilaçtır.¹⁵ Klinik olarak hiperkolesterolemi tedavisinde serum kolesterol seviyesini düşürmek için kullanılır. Aynı zamanda kemik hücrelerinde BMP-2 ekspresyonunu artırır. Yeni kemik oluşumu üzerinde etkileri görülen koenzim A redüktaz inhibitörü olarak da bilinir.^{6,15} Simvastatin, preosteoklastların birleşmesini engelleyerek ostoklastogenezi azaltır. VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi stimüle eder. Jin ve ark.⁶ yaptığı bir derlemede lokal simvastatinin osteojenik diferansiyasyonu artırması için en iyi konsantrasyonun 1 μM olduğu sonucuna varılmıştır. 1 μM 'den fazla konsantrasyondaki simvastatinin ise sitotoksik etki gösterdiği sonucuna varılmıştır. Ancak simvastatinin taşıyıcı malzemeye göre optimal konsantrasyonu değişebilmektedir. Örneğin kullanılan taşıyıcıya göre yüksek dozda hızlı salım ya da düşük dozda yavaş salım sağlayarak kemik rejenerasyonunun kontrol edilmesi hedeflenmiştir.⁵⁶ Simvastatinin kemik rejenerasyonundaki anabolik etkilerinden yararlanmak için sistemik ya da lokal olarak uygulanabilir; ancak sistemik olarak uygulanan simvastatinin kemik defekt bölgesindeki biyoyararlanımı karaciğer emilimi sebebiyle düşüktür. Ayrıca, simvastatinin lokal olarak uygulanması uygulanacak dozun azalmasını sağlar böylece karaciğer hasarı, böbrek hastalığı ve

rabdomiyoliz gibi sistemik uygulamadaki yan etkilerden kaçınılabılır.⁶

3. Hormonlar ve Fitohormonlar

Hormonlar temel olarak uyarıcı, inhibitör ve kimyasal haberci olarak görev yapmaktadırlar.⁵⁷ Kandaki kalsiyum seviyelerini ve homeostazını kontrol eden¹⁵ kalsitonin, paratiroid hormonu (PTH), östrojenler ve büyüme hormonları kemik metabolizmasıyla doğrudan bağlantılı olduğundan kemik rejenerasyonuna etkileri araştırılmıştır.⁵⁸

3.1. Paratiroid hormonu (PTH)

PTH, serum kalsiyum ve fosfor dengesini korumada önemli bir faktördür. Osteoblastları ve osteoklastları aktive eden pro-anjiyogenik bir hormondur.^{59,60} PTH'nin kemiğin yeniden şekillenmesini uyardığı bilinmektedir. Aynı zamanda PTH (1-34), FDA tarafından osteoporoz tedavisinde kullanımı onaylanmıştır.^{61,62} PTH tedavisi uygulanan osteoporozu olan kadınlarda, PTH kullanımı kemik hacminin ve kemik mineral yoğunluğunun artışına neden olur.⁶¹ Aralıklı PTH uygulaması, Wnt sinyal yolunu uyararak osteoblast aktivitesinde artışı sağlarken VEGF ve anjiyopoetin-1 gibi büyüme faktörlerinin üretimi ile kemik oluşumuna destek verir. Ancak sürekli maruz kalma durumunda osteoklast aktivitesini artırır.¹⁵ Aşırı osteoklastogeneze bağlı katabolik etkiler PTH (1-34)'ün lokal kemik onarımı için kullanımını sınırlar. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için sistemik olarak PTH'nin aralıklı verilmesi ya da lokal olarak hazırlanan iskelelerde PTH'nin aralıklı salımı çalışılmıştır.⁶² PTH aynı zamanda BMP-2, OCN, RUNX2 gibi osteojenik proteinlerin ekspresyonunu artırmaktadır.⁶⁰ Önceki çalışmalarda peptid modifikasyonu ve kontrollü ilaç salımıyla birlikte yeni bir PTH formu olan PTH (rP-1) geliştirilmiştir. Modifiye edilmiş peptid, PTH (1-34)'den yapısal olarak farklıdır ve PTH (1-34)'den daha etkin özelliklere sahiptir.⁵⁹ PTH (rP-1), proinflatuar M1 makrofajların polarizasyonunu kontrol ederek osteoklast aktivasyonunu azaltır. Böylece osteojenik ve anjiyogenik özellik sağlar. PTH (rP-1)'in bu özelliği doku mühendisliğinde lokal kemik rejenerasyonunun artırılmasını sağlamaktadır.⁶¹ Wojda ve ark.⁶¹ tarafından sıçan femurunda defekt oluşturulmuştur. Oluşturulan defektlere rekombinant PTH (1-84) eklenmiş polipropilen fumarat iskele kemik iyileşme yanıtını incelemek için uygulanmıştır. Üç, 7, 21, 56 ve 84. günlerde sakrifiye edilen sıçanlara uygulanan 1-30 µg konsantrasyon aralığındaki PTH histolojik olarak ve mikro-BT ile incelenmiştir. Bunun sonucunda optimize PTH aralığı 3-10 µg olarak bulunmuştur. Göker ve ark.⁶³ tarafından ovarektomize sıçanlara kalvaryal defekt oluşturulmuş ve PTH lokal olarak defektlere uygulanmıştır. Dördüncü ve 8. haftalarda sakrifiye edilen sıçanlar histolojik olarak incelenmiştir. PTH, 4. haftada maksimum yeni kemik formasyonu gösterirken 8. haftada etkisinin azaldığı görülmüştür. Zou ve ark.⁶⁰ yaptığı bir çalışmada rekombinant PTH (1-34)'ü taşıyıcı yardımıyla sıçanlarda oluşturulan kraniyal defektlere yerleştirmiş ve kemik rejenerasyonuna etkisini araştırmışlardır.

On iki hafta sonra sakrifiye edilen sıçanlara yapılan histomorfolojik ve immünohistokimyasal incelemeler sonucunda PTH'nin kemik rejenerasyonu için zemin hazırladığı görülmüştür. Wang ve ark.⁶⁴ tarafından sıçan kafatasında defekt oluşturulmuş, daha sonra defekt bölgesine yerleştirilen PTH (rP-1) radyolojik, histolojik ve immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Yapılan analizlerde PTH (rP-1)'in iyi bir kemik rejenerasyonu ve anjiyogenez gösterdiği sonucuna varmışlardır.

3.2. Östrojen ve Resveratrol

Östrojenler, özellikle 17β-östradiol (E2), memelilerde kemik homeostazının korunmasından sorumludur. E2 eksikliği kemik erimesine ve kemik iliğinde yağ dokusunun artmasına neden olmaktadır. E2, hücre zarıyla ilişkili östrojen reseptörleri (ER'ler) yoluyla, mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve ekstraselüler sinyal regüle kinaz 1/2 (Erk1/2)'yi aktive ederek adipositler yerine MSC'lerin farklılaşmasını ve osteoblast aktivitelerini artırırken, osteoklastların rezorpsiyon fonksiyonunu inhibe etmektedir.^{15,65} BMP-2, TGF-1 ve IGF-1'i indükleyerek osteogenezi destekler.⁵⁷ Chen ve ark.⁶⁶ yaptığı bir çalışmada etilendiamintetraasetik asit nanokompozit taşıyıcıya E2 yüklemişlerdir. Sürekli E2 salımı sıçan kalvaryasından elde edilen osteoblastik kök hücrelerinde (MC3T3-E1) artmış ALP, OPN, OCN ve kalsiyum birikimine yol açtığı görülmüştür.

Resveratrol; üzüm, yer fıstığı ve diğer bitkilerden ekstrakte edilen bir fitoöstrojendir.⁶⁷ Fitoöstrojenler; yapısal veya fonksiyonel olarak memeli östrojenleri gibi davranan, memelilerde östrojenik hareketi uyaran, E2'ye benzeyen bileşiklerdir.⁶⁸ Osteoblastik aktivasyonun artırılmasına katkısı olan sentetik olarak üretilmiş veya doğal kaynaklardan izole edilmiş küçük moleküllü ilaçlar (<1000 Da), maliyet ve etkinlik açısından değerlendirildiğinde kolay üretilebilir olması, stabil olması ve işlenebilir olmasıyla doku mühendisliğinde araştırma konularından biri olmuştur.⁶⁹ Resveratrol, uzun süreli kullanımında bile toksik etki göstermeden, kanser tedavisi, anti-oksidasyon, kardiyal koruma, anti-inflatuar ve kemik rejenerasyonu gibi farklı amaçlar için kullanılmaktadır.⁶⁷ Resveratrol, osteojenik farklılaşmayı ve matriks mineralizasyonunu artırırken adipojenik transkripsiyon faktörlerini azaltır.¹⁵ Alveoler kemik kaybının önlenmesi ile ilgili olarak, resveratrolün IL-17'yi azalttığı, nükleer faktör eritroid 2 bağlantılı faktör yolunu aktive ettiği, oksidatif stresi ve proinflatuar sitokin üretimini azalttığı bilinmektedir.⁷⁰ Li ve ark.⁷¹ osteoporotik kemik iyileşmesinin incelediği bir çalışmada, resveratrol mikro kürelerinin, tümör nekroz faktör alfa (TNF-α), IL-1β, indüklenbilir nitrik oksit sentaz gibi enflatuar belirteçleri aşağı yönde regülasyonunu sağlayarak anti-enflatuar yanıtı tetiklediği görülmüştür. Aynı zamanda kemik MSC'lerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını sağladığı gözlemlenmiştir. Sri ve ark.⁷² yaptığı bir *in vitro* araştırmada resveratrolün 16 gün boyunca sürekli salımı, iskelet yapısının osteojenik potansiyelini artırmıştır.

3.3. Kalsitonin

Kalsitonin, büyük cerrahi deformitelerin tedavisinde kullanılan, terapötik formuna bağlı olarak uzun süreli tüketim gerektiren bir hormon ilacıdır. Tiroid bezinin C hücreleri tarafından salgılanan kalsitonin osteoklastlara doğrudan etki ederek kemik rezorpsiyonunu inhibe eder. Bunun yanı sıra kalsitonin kemik büyüme hızını uyarıcı etkiye sahiptir.⁷³ Kalsitonin genine bağlı peptit (CGRP) ise kemikte üretilir ve üretimi yaşla birlikte azalır. Fizyolojik düzeyde CGRP; osteogenez, osteoklastogenez, adipogenez ve anjiyogenez gibi süreçleri etkiler. Anabolik bir etki sağlayan CGRP'nin kemik homeostazında önemli bir rolü vardır.⁷⁴ Jia ve ark.nın⁷⁵ yaptığı bir çalışmada, sıçan mandibulasında distraksiyon osteogenezini sağlamak amacıyla kesi hattı oluşturulmuştur. Distraksiyon süresi boyunca sıçanlara 10^{-8} mmol/l ve 10^{-6} mmol/l oranlarında CGRP enjekte edilmiştir. Sıçanların kemik iliği MSC'ler üzerinde enzim bağlı immünosorbent deneyi ve immünohistokimyasal incelemeler yapılmıştır. Bunun sonucunda CGRP'nin kemik mineral yoğunluğunu anlamlı derecede artırdığı, MSC'lerin diferansiyasyonunu ve migrasyonunu artırarak kemik oluşumunu desteklediği gözlemlenmiştir.

SONUÇ

Doku mühendisliğinin temelini oluşturan; kök hücreler, taşıyıcı iskeleler ve osteoindüktif materyaller kemik rejenerasyonunun artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Osteoindüktif etkiye sahip olan materyallerden büyüme faktörleri, ilaçlar ve hormonlar son dönemde araştırma konusu olmuştur. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen sonuçlarda; TGF- β , BMP'ler, FGF, IGF, VEGF, PDGF, ALN, ZA, simvastatin, risedronat, SR, PTH, östrojen, resveratrol ve kalsitoninin kemik yapımını desteklediği görülmüştür. Ticari preparat olarak BMP-2 (Infuse), BMP-7 (OP-1), PDGF-BB (GEM 21S) ve iFaktör (P-15) standart bir kullanım konsantrasyonuna ve taşıyıcısına sahip olmasına rağmen diğer materyallerin defekt bölgesine uygulanmasında, uygun salım protokollerinin ve uygun konsantrasyonlarının belirlenmesinde halen net bir sonuca varılamamıştır. Kemik yapımını desteklediği görülen bu materyallerin daha etkin kullanımı için uygun taşıyıcıların, osteoindüktif materyallerin çeşitli formlarının ve konsantrasyonlarının araştırıldığı geniş kapsamlı çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Murugaiyan K, Amirthalingam S, Hwang NS-Y, Jayakumar R. Role of FGF-18 in Bone Regeneration. *J Funct Biomater* 2023;14:36.
2. Kazimierczak P, Przekora A. Osteoconductive and osteoinductive surface modifications of biomaterials for bone regeneration: A concise review. *Coatings* 2020;10:971.
3. Charoenlarp P, Rajendran AK, Iseki S. Role of fibroblast growth factors in bone regeneration. *Inflamm Regen* 2017;37:10.
4. Gronowicz G, Jacobs E, Peng T, Zhu L, Hurley M, Kuhn LT. Calvarial bone regeneration is enhanced by sequential delivery of FGF-2 and BMP-2 from layer-by-layer coatings with a biomimetic calcium phosphate barrier layer. *Tissue Eng Part A* 2017;23:1490-501.

5. Liu Y, Guo L, Li X, Liu S, Du J, Xu J, *et al.* Challenges and tissue engineering strategies of periodontal-guided tissue regeneration. *Tissue Eng Part C Methods* 2022;28:405-19.
6. Jin H, Ji Y, Cui Y, Xu L, Liu H, Wang J. Simvastatin-incorporated drug delivery systems for bone regeneration. *ACS Biomater Sci Eng* 2021;7:2177-91.
7. Jing Y, Chen X. Bone Microenvironment. In: Su J, Chen X, Jing Y, editors. *Biomaterials Effect on the Bone Microenvironment: Fabrication, Regeneration, and Clinical Applications*. 1st ed. Wiley-VCH; 2023. p.1-41.
8. Zhu T, Cui Y, Zhang M, Zhao D, Liu G, Ding J. Engineered three-dimensional scaffolds for enhanced bone regeneration in osteonecrosis. *Bioact Mater* 2020;5:584-601.
9. Zhang X, Xing H, Qi F, Liu H, Gao L, Wang X. Local delivery of insulin/IGF-1 for bone regeneration: carriers, strategies, and effects. *J Nanotheranostics* 2020;4:242-55.
10. Seppänen-Kajansinkko, R. Hard Tissue Engineering. In: Seppänen-Kajansinkko, R. *Tissue Engineering in Oral and Maxillofacial Surgery*. 1st ed. Springer Nature; 2019. p. 85-96.
11. Chang J, Zhang X, Dai K. Bioactive materials for bone regeneration. 1st ed. Academic Press; 2020. p.65-9.
12. Nazirkar G, Singh S, Dole V, Nikam A. Effortless effort in bone regeneration: a review. *Int J Dent Oral Health* 2014;6:120-4.
13. Bal Z, Kushioka J, Kodama J, Kaito T, Yoshikawa H, Korkusuz P, *et al.* BMP and TGF β use and release in bone regeneration. *Turk J Med Sci* 2020;50:1707-22.
14. Srouji S, Blumenfeld I, Rachmiel A, Livne E. Bone defect repair in rat tibia by TGF- β 1 and IGF-1 released from hydrogel scaffold. *Cell Tissue Bank* 2004;5:223-30.
15. Martin V, Bettencourt A. Bone regeneration: Biomaterials as local delivery systems with improved osteoinductive properties. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 2018;82:363-71.
16. Suárez-López del Amo F, Monje A, Padiál-Molina M, Tang Z, Wang H-L. Biologic agents for periodontal regeneration and implant site development. *Biomed Res Int* 2015;2015:957518.
17. Mbalaviele G, Sheikh S, Stains JP, Salazar VS, Cheng SL, Chen D, *et al.* β -Catenin and BMP-2 synergize to promote osteoblast differentiation and new bone formation. *J Cell Biochem* 2005;94:403-18.
18. Gürbüz S, Demirtaş TT, Yüksel E, Karakeçili A, Doğan A, Gümüşdereioğlu M. Multi-layered functional membranes for periodontal regeneration: Preparation and characterization. *Mater Lett* 2016;178:256-9.
19. Chung YI, Ahn KM, Jeon SH, Lee SY, Lee JH, Tae G. Enhanced bone regeneration with BMP-2 loaded functional nanoparticle-hydrogel complex. *J Control Release* 2007;121:91-9.
20. Kim C-S, Kim J-I, Kim J, Choi S-H, Chai J-K, Kim C-K, *et al.* Ectopic bone formation associated with recombinant human bone morphogenetic proteins-2 using absorbable collagen sponge and beta tricalcium phosphate as carriers. *Biomaterials* 2005;26:2501-7.
21. Pelaez M, Susin C, Lee J, Fiorini T, Bisch FC, Dixon DR, *et al.* Effect of rh BMP-2 dose on bone formation/maturation in a rat critical-size calvarial defect model. *J Clin Periodontol* 2014;41:827-36.
22. Sivashanmugam A, Charoenlarp P, Deepthi S, Rajendran A, Nair SV, Iseki S, *et al.* Injectable shear-thinning CaSO₄/FGF-18-incorporated Chitin-PLGA hydrogel enhances bone regeneration in mice cranial bone defect model. *ACS Appl Mater Interfaces* 2017;9:42639-52.
23. Choukroun, J, Adda, F, Schoeffler, C, Vervelle, A. P. R. F. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. *Implantodontie* 2001;42:e62.
24. Pandey P, Khan F, Upadhyay TK, Seungjoon M, Park MN, Kim B. New insights about the PDGF/PDGFR signaling pathway as a promising target to develop cancer therapeutic strategies. *Biomed Pharmacother* 2023;161:114491.
25. Gillman CE, Jayasuriya AC. FDA-approved bone grafts and bone graft substitute devices in bone regeneration. *Mater Sci Eng C Mater Biol App* 2021;130:112466.
26. Kūçūktürkmen B, Öz UC, Toptaş M, Devrim B, Saka OM, Bilgili H, *et al.* Development of Zoledronic Acid Containing Biomaterials for Enhanced Guided Bone Regeneration. *J Pharm Sci* 2021;110:3200-7.

27. Priyadarshini V, Maity S, Amruthesh A. Bisphosphonates and Periodontics. *J Cardiovasc Dis Res* 2021;12:1899-908.
28. Sharma A, Pradeep A. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local drug delivery system in the treatment of chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83:11-8.
29. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, *et al.* Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol* 2005;76:1113-22.
30. Tenenbaum HC, Shelemay A, Girard B, Zohar R, Fritz PC. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J Periodontol* 2002;73:813-22.
31. Malden N, Lopes V. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *J Bone Miner Metab* 2012;30:171-82.
32. de Campos Kajimoto N, de Paiva Buischi Y, Loomer PM, Bromage TG, Ervolino E, Fucini SE, *et al.* Adjuvant therapy with 1% alendronate gel for experimental periodontitis treatment in rats. *J Periodontal Implant Sci* 2021;51:374-85.
33. Park K-W, Yun Y-P, Kim SE, Song H-R. The effect of alendronate loaded biphasic calcium phosphate scaffolds on bone regeneration in a rat tibial defect model. *Int J Mol Sci* 2015;16:26738-53.
34. Carvalho Dutra B, Oliveira AMSD, Oliveira PAD, Miranda Cota LO, Silveira JO, Costa FO. Effects of topical application of 1% sodium alendronate gel in the surgical treatment of periodontal intrabony defects: A 6-month randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2019;90:1079-87.
35. De Almeida J, Ervolino E, Bonfietti LH, Novaes VCN, Theodoro LH, Fernandes LA, *et al.* Adjuvant therapy with sodium alendronate for the treatment of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 2015;86:1166-75.
36. Pradeep A, Sharma A, Rao NS, Bajaj P, Naik SB, Kumari M. Local drug delivery of alendronate gel for the treatment of patients with chronic periodontitis with diabetes mellitus: a double-masked controlled clinical trial. *J Periodontol* 2012;83:1322-8.
37. Pradeep A, Kumari M, Rao NS, Naik SB. 1% alendronate gel as local drug delivery in the treatment of Class II furcation defects: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2013;84:307-15.
38. Kanoriya D, Pradeep A, Singhal S, Garg V, Guruprasad C. Synergistic approach using platelet-rich fibrin and 1% alendronate for intrabony defect treatment in chronic periodontitis: a randomized clinical trial. *J Periodontol* 2016;87:1427-35.
39. Wanikar I, Rathod S, Kolte AP. Clinico-radiographic evaluation of 1% alendronate gel as an adjunct and smart blood derivative platelet rich fibrin in grade II furcation defects. *J Periodontol* 2019;90:52-60.
40. Li M, Wan P, Wang W, Yang K, Zhang Y, Han Y. Regulation of osteogenesis and osteoclastogenesis by zoledronic acid loaded on biodegradable magnesium-strontium alloy. *Sci Rep* 2019;9:933.
41. Li JP, Li P, Hu J, Dong W, Liao NN, Qi MC, *et al.* Early Healing of Hydroxyapatite-Coated Implants in Grafted Bone of Zoledronic Acid-Treated Osteoporotic Rabbits. *J Periodontol* 2014;85:308-16.
42. Koparal M, Gülsün B, Deveci E, Agacayak KS, Hamidi A. Effect of Zoledronic Acid Application on Different Graft Materials in Calvarial Bone Defect Models. An Experimental Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2016;38:117-25.
43. Yang X-j, Wang F-q, Lu C-b, Zou J-w, Hu J-b, Yang Z, *et al.* Modulation of bone formation and resorption using a novel zoledronic acid loaded gelatin nanoparticles integrated porous titanium scaffold: an *in vitro* and *in vivo* study. *Biomed Mater* 2020;15:055013.
44. Ahmed B, Alkhouri I, Albassal A, Shehada A. An Evaluation of the Effectiveness of Local Delivery of Zoledronic Acid in Accelerating Bone Healing After the Extraction of Mandibular Third Molars. *Cureus* 2023;15:e35503.
45. Özer T, Guliyeva V, Aktaş A, Barış E, Ocak M. Effects of a locally administered risedronate/autogenous bone graft combination on bone healing in a critical-size rabbit defect model. *J Orthop Surg Res* 2023;18:1-11.
46. Mostafa AA, Mahmoud AA, Hamid MAA, Basha M, El-Okaily MS, Abdelkhalek AFA, *et al.* An *in vitro/in vivo* release test of risedronate drug loaded nano-bioactive glass composite scaffolds. *Int J Pharm* 2021;607:120989.
47. Marie P-J, Felsenberg D, Brandi M-L. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents osteoporosis. *Osteoporos Int* 2011;22:1659-67.
48. Jerzy Przedlacki. Strontium ranelate in post-menopausal osteoporosis. *Endokrynol Pol* 2011;62:65-72.
49. Horak P, Skácelová M, Kazi, A. Role of Strontium Ranelate in the Therapy of Osteoporosis. *J Rheum Dis Treat* 2017;3:1-6.
50. Bonnelye E, Chabadel A, Saltel F, Jurdic P. Dual effect of strontium ranelate: stimulation of osteoblast differentiation and inhibition of osteoclast formation and resorption *in vitro*. *Bone* 2008;42:129-38.
51. Marx D, Rahimnejad Yazdi A, Papini M, Towler M. A review of the latest insights into the mechanism of action of strontium in bone. *Bone Reports* 2020;12:100273.
52. Zacchetti G, Dayer R, Rizzoli R, Ammann P. Systemic treatment with strontium ranelate accelerates the filling of a bone defect and improves the material level properties of the healing bone. *Biomed Res Int* 2014;2014:549785.
53. Masalskas BF, Martins Júnior W, Leoni GB, Faloni APS, Marcaccini AM, Silva Sousa YTC, *et al.* Local delivery of strontium ranelate promotes regeneration of critical size bone defects filled with collagen sponge. *J Biomed Mater Res A* 2018;106:333-41.
54. Henriques Lourenço A, Neves N, Ribeiro-Machado C, Sousa SR, Lamghari M, Barrias CC, *et al.* Injectable hybrid system for strontium local delivery promotes bone regeneration in a rat critical-sized defect model. *Sci Rep* 2017;7:5098.
55. Rosa JAD, Sakane K K, Santos K C P, Corrêa V B, Arana-Chavez V E, Oliveira J X D. Strontium Ranelate Effect on the Repair of Bone Defects and Molecular Components of the Cortical Bone of Rats. *Braz Dent J* 2016;27:502-7.
56. Murali VP, Guerra FD, Ghadri N, Christian JM, Stein SH, Jennings JA, *et al.* Simvastatin loaded chitosan guided bone regeneration membranes stimulate bone healing. *J Periodontal Res* 2021;56:877-84.
57. Abdel Nasser Atia G, Shalaby HK, Zehravi M, Ghobashy MM, Ahmad Z, Khan FS, *et al.* Locally Applied Repositioned Hormones for Oral Bone and Periodontal Tissue Engineering: A Narrative Review. *Polymers* 2022;14:2964.
58. Dang M, Koh AJ, Jin X, McCauley LK, Ma PX. Local pulsatile PTH delivery regenerates bone defects via enhanced bone remodeling in a cell-free scaffold. *Biomaterials* 2017;114:1-9.
59. Huang J, Lin D, Wei Z, Li Q, Zheng J, Zheng Q, *et al.* Parathyroid hormone derivative with reduced osteoclastic activity promoted bone regeneration via synergistic bone remodeling and angiogenesis. *Small* 2020;16:e1905876.
60. Zou Z, Wang L, Zhou Z, Sun Q, Liu D, Chen Y, *et al.* Simultaneous incorporation of PTH (1-34) and nano-hydroxyapatite into Chitosan/Alginate Hydrogels for efficient bone regeneration. *Bioact Mater* 2021;6:1839-51.
61. Wojda SJ, Marozas IA, Anseth KS, Yaszemski MJ, Donahue SW. Impact of release kinetics on efficacy of locally delivered parathyroid hormone for bone regeneration applications. *Tissue Eng Part A* 2021;27:246-55.
62. Wang Y, Hao Z, Zhang Y, Hu Y, Chen T, Yan F, *et al.* Recombinant PTH modification: A new strategy for a multifunctional CaP material to enhance bone regeneration. *Compos B Eng* 2022;247:110289.
63. Göker F, Ersanlı S, Arısan V, Cevher E, Güzel EE, İşsever H, *et al.* Combined effect of parathyroid hormone and strontium ranelate on bone healing in ovariectomized rats. *Oral Dis* 2018;24:1255-69.
64. Wang Y, Wang J, Zheng J, Yu M, Cai L, Zhang S, *et al.* Ectopic osteogenesis by type I collagen loaded with a novel synthesized PTH-related peptide-1 *in vivo*. *J Biomed Mater Res A* 2020;108:166-77.
65. Liedert A, Wagner L, Seefried L, Ebert R, Jakob F, Ignatius A. Estrogen receptor and Wnt signaling interact to regulate early gene expression in response to mechanical strain in osteoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;394:755-9.

66. Chen X, Zhu X, Hu Y, Yuan W, Qiu X, Jiang T, *et al.* EDTA-modified 17 β -estradiol-laden upconversion nanocomposite for bone-targeted hormone replacement therapy for osteoporosis. *Theranostics*. 2020;10:3281.
67. Cottart CH, Nivet-Antoine V, Laguillier-Morizot C, Beaudeau JL. Resveratrol bioavailability and toxicity in humans. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:7-16.
68. Ososki AL, Kennelly EJ. Phytoestrogens: a review of the present state of research. *Phytother Res* 2003;17:845-69.
69. Murgia D, Mauceri R, Campisi G, De Caro V. Advance on resveratrol application in bone regeneration: progress and perspectives for use in oral and maxillofacial surgery. *Biomolecules* 2019;9:94.
70. Bhattarai G, Poudel SB, Kook S-H, Lee J-C. Resveratrol prevents alveolar bone loss in an experimental rat model of periodontitis. *Acta Biomater* 2016;29:398-408.
71. Li L, Yu M, Li Y, Li Q, Yang H, Zheng M, *et al.* Synergistic anti-inflammatory and osteogenic n-HA/resveratrol/chitosan composite microspheres for osteoporotic bone regeneration. *Bioact Mater* 2021;6:1255-66.
72. Sri KH, Ganapathy D, Nallasamy D, Venugopalan S, Sivaswamy V, Kamath SM. Sustained release of resveratrol from fused deposition modelling guided 3D porous scaffold for bone tissue engineering. *Process Biochem* 2023;131:188-98.
73. Ahmadipour S, Varshosaz J, Hashemibeni B, Safaeian L, Manshaei M, Sarmadi A. Calcitonin-loaded octamaleimic acid-silsesquioxane nanoparticles in hydrogel scaffold support osteoinductivity in bone regeneration. *Pharm Dev Technol* 2021;26:220-32.
74. Xu J, Wang J, Chen X, Li Y, Mi J, Qin L. The effects of calcitonin gene-related peptide on bone homeostasis and regeneration. *Curr Osteoporos Rep* 2020;18:621-32.
75. Jia S, Zhang SJ, Wang XD, Yang ZH, Sun YN, Gupta A, *et al.* Calcitonin gene-related peptide enhances osteogenic differentiation and recruitment of bone marrow mesenchymal stem cells in rats. *Exp Ther Med* 2019;18:1039-46.

Applications enhancing bone formation: a review

ABSTRACT

Bone tissue constantly reshapes and regenerates itself throughout life. Osteoprogenitor cells, osteoblasts, osteoclasts, and osteocytes play roles in bone reshaping. The process of bone remodeling is regulated by various hormones and local regulatory factors circulating in the body. Trauma, genetic deficiencies, and pathologies can lead to bone loss. In clinical practice, repairing existing bone loss or promoting regeneration is a challenging task. Over the past 25 years since the concept of “tissue engineering” emerged, strategies for bone tissue regeneration have been continuously evolving. Various scaffold systems that support bone formation, mesenchymal stem cells with osteogenic properties, and growth factors, drugs, and hormones with osteoinductive properties have been extensively researched in tissue engineering to enhance bone regeneration. The application of nanotechnology in regenerative engineering has further improved the biocompatibility, chemical, and mechanical properties of delivery systems required for tissue regeneration, while also allowing control over the release concentrations of osteoinductive materials and osteogenic cells. This review aims to shed light on the mechanisms, effectiveness, and clinical applications of osteoinductive materials in enhancing bone regeneration, based on current literature. The goal is to provide insights for future research and studies in this field.

KEYWORDS: Alendronate; BMP2 protein, human; Bone Regeneration; Drugs; Growth Differentiation Factors; Hormones; Tissue Engineering