



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



REVIEW ARTICLE

Mandibular Distraksiyon Osteogenezinde Adjuvan Tedaviler: Hormonal ve Farmakolojik Ajanlar

Şeyma Kale¹, Berkan Altay², Elif Çoban³

¹Kütahya Health Sciences University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kütahya, Turkey.

²Kırıkkale University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kırıkkale, Turkey.

³Kütahya Health Sciences University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kütahya, Turkey.

ÖZET

Distraksiyon osteogenezi traksiyon uygulanarak birbirinden uzaklaştırılan kemik segmentlerinin arasında oluşan kallusun yeni kemik formasyonuna dönüştüğü bir tekniktir ve maksillofasial bölgedeki çeşitli defektlerin tedavisinde kullanılır. Distraksiyon tekniğinin yumuşak dokular üzerinde önemli avantajlara sahiptir. Ancak tedavi süresinin uzun olması önemli bir dezavantajdır. Son yıllarda distraksiyon sürecini kısaltabilecek pek çok materyal ve metot üzerinde çalışmalar yapılmış, çeşitli hormonal proteinler, farmakolojik ajanların distraksiyon osteogenezinde başarılı olabileceği gösterilmiştir. Bu derlemede mandibular distraksiyon osteogenezinde araştırılan hormonal proteinlerin ve farmakolojik ajanların kapsamlı bir incelemesini sunduk. [tr]

Anahtar Kelimeler: distraksiyon, adjuvan tedavi, mandibular distraksiyon osteogenezi

GİRİŞ

Distraksiyon Osteogenezi (DO); traksiyon uygulanarak birbirinden uzaklaştırılan kemik segmentlerinin arasında oluşan kallusun yeni kemik formasyonuna dönüştüğü bir tekniktir¹. Bu teknik osteotomi dönemi, latent dönem, distraksiyon dönemi ve konsolidasyon dönemi olmak üzere birbirini takip eden dört aşamadan oluşmaktadır. Osteotomi döneminde kemikte ilgili bölgede segmentler arasında cerrahi osteotomi oluşturulmakta ve distraktör yerleştirilmektedir. Latent dönemde distraktör aktive edilene kadar primer kallus oluşumu için latent sürenin geçmesine izin verilmektedir. Distraksiyon döneminde distraktör cihazı aktive edilerek kemik fragmanlarının kademeli olarak ayrılması sağlanmaktadır. Konsolidasyon dönemi ise distraktörlerin yeni oluşan kemiğin olgunlaşması için bölgede tutulduğu son dönemdir. Distraksiyon boşluğunda bulunan olgunlaşmamış kemik zamanla mineralize olmakta ve sonunda olgun kemiğe dönüşmektedir^{2,3}.

DO tekniği ilk kez 1989'da Lizarov tarafından geliştirilmiştir. Daha sonra, 1992'de MacCarthy, ekstraoral tek yönlü bir distraktör

kullanarak mandibula üzerinde DO tekniğini uygulamıştır⁴⁻⁷. DO yöntemi, post-travmatik yaralanmalarda, konjenital malformasyonlarda, tümör nedeniyle rezeksiyon uygulanan vakalarda ve kazanılmış kemik kaybı vakaları dahil olmak üzere maksillofasial bölgedeki çeşitli defektlerin tedavisinde kullanılabilir⁸.

Distraksiyon tekniğinin en önemli avantajı çevredeki yumuşak dokularda adaptif değişikliklerin oluşmasıdır⁷. Ancak tedavi süresinin uzun olması uygulanabilirliğini kısıtlamaktadır. Uzun süreli konsolidasyon aşaması boyunca lokal enfeksiyonlar, distraktör cihazı veya vidanın gevşemesi ve kırılmalar dahil olmak üzere birçok komplikasyon meydana gelebilmektedir^{9,10}. Son yıllarda DO sürecini tamamlamak için gereken uzun süreyi azaltmak ve yenilenen kemiğin olgunlaşmasını geliştirmek için hormonlar, büyüme faktörleri, elektronik ve ultrasonik stimülasyon yöntemleri, farmakolojik ajanlar dahil olmak üzere çok sayıda teknik, yöntem ve malzeme araştırılmıştır^{11,12}. Bu çalışmanın amacı, deneysel mandibular distraksiyon osteogenezi (MDO) modellerinde araştırılan çeşitli hormonal ve farmakolojik tedavilerin kapsamlı bir incelemesini sunmaktır.

Corresponding author: Şeyma Kale

Address: Kütahya Health Sciences University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Surgery, Kütahya, Turkey, Istiklal District Lala Huseyin Pasha Street

Phone: 0553 361 8111

Email: seyma.kale@ksbu.edu.tr



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



1. Hormonal Proteinlerin Distraksiyon Osteogenezine Etkileri

Kemik formasyonu ve rezorpsiyonunun bir arada görüldüğü durum kemiğin yeniden şekillenmesi olarak bilinir. Bu süreç, fizyolojik olarak osteoblastlar ve osteoklastlar birlikte çalıştıklarında gerçekleşir ve DO tekniğinde bu hücreler çok önemli bir role sahiptir¹¹⁻¹³. Kemik dokusunun yeniden şekillenme mekanizmasının aktivitesinin düzenlenmesinde sistemik hormonlar (melatonin, östradiol, paratiroid ve büyüme hormonları) önemli bir etkendir¹⁴. Melatonin, oksitosin, paratiroid hormonu, büyüme hormonu, adiponektin ve eritropoietinin distraksiyon osteogenezini üzerindeki etkisi, farklı hayvan çalışmalarında incelenmiştir (Tablo1).

1.1. Melatonin

Melatonin, epifiz bezi tarafından salınan triptofan türevli bir indolamin hormonudur. Yapılan araştırmalar, melatoninin antioksidan özelliklere sahip olduğunu ve osteoklastogenezini baskıladığı için kemik dokusu rezorpsiyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca osteoblast diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu arttırmaktadır^{13,15,16}. Bir rat modeli üzerinde yapılan çalışmada DO ile birlikte farklı dozlarda sistemik melatonin uygulanmış ve melatoninin yeni kemik rejenerasyonunu doza bağlı arttırdığı bulunmuştur¹⁴.

1.2. Oksitosin

Oksitosin hipotalamusta üretilen ve başlıca uterus kasılmalarını sağlayarak doğum ve laktasyon olaylarında rol oynayan bir hormondur¹⁷. Hipotalamusta üretilen oksitosinin ayrıca sosyal bellek, öğrenme, cinsel davranış ve ağrı algısında rol almaktadır¹⁸. Son zamanlarda yapılan araştırmalar, oksitosinin kemik metabolizmasında yer alan çeşitli mekanizmaları etkileyerek anabolik bir etki yarattığını göstermiştir¹⁹⁻²². Tavşanlarla yapılan bir çalışma modelinde DO sırasında uygulanan oksitosinin yeni kemik oluşumunu ve kemik iyileşmesini arttırdığı görülmüştür. Oksitosinin, distraksiyon oranını arttırarak 1 mm/gün standart distraksiyon yerine, 2mm/ gün distraksiyon oranını sağlayabileceği bulunmuştur.²³

1.3. Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu, dokular üzerinde doğrudan ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) aracılığı ile dolaylı olarak stimülasyon oluşturan sistemik etkili bir hormondur. Büyüme hormonunun sistemik uygulaması, kemiğin prekürsör hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını düzenlemekle birlikte osteoblastik aktiviteyi hızlandırmaktadır²⁴. Köpeklerde yapılan bir çalışmada büyüme hormonu uygulanmış gruplarda daha fazla yeni kemik oluşumu ve mekanik güç, daha yüksek

Tablo 1. Mandibular distraksiyon osteogenezinde araştırılan hormonal proteinler

Referans	Yıl	Model	Adjuvan	Sonuçlar
[14]	2018	Rat	Melatonin	Daha fazla osteoklast, osteoblast, osteopontin (OPN) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) seviyeleri
[23]	2020	Rat	Oksitosin	Artmış yeni kemik oluşumu ve kemik iyileşmesi
[24]	2003	Köpek	Rekombinat insan büyüme hormonu	Daha yüksek kemik mineral yoğunluğu (BMD), mekanik güç ve yeni kemik oluşumu
[24]	2004	Köpek	Büyüme Hormonu (Kitosan Mikroküre Kapsül)	Yeni kemik oluşumunda aktif minerilizasyonun uyarılması
[29]	2016	Tavşan	Paratiroid hormonu	Osteoblast sayısı, trabeküler kemik alanı ve kemik mineral yoğunluğu
[34]	2012	Rat	Paratiroid hormonu	Daha fazla kemik hacmi
[30]	2017	Tavşan	Paratiroid hormonu	Daha matur ve fazla kemik oluşumu, daha fazla kemik hacmi fraksiyonu, trabekül sayısı ve trabeküler kalınlık ve mekanik özellikler
[31]	2011	Tavşan	Adiponektin	Daha fazla kemik oluşumu ve daha yüksek kemik mineral yoğunluğu (BMD) ve kemik mineral içeriği (BMC)
[33]	2009	Tavşan	Rekombinant insan eritropoietini	Daha fazla sayıda osteoblast ve kan damarı, önemli ölçüde daha büyük kemik oluşumu alanı



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)

EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery



Tablo 2: Mandibular distraksiyon osteogenezinde araştırılan farmakolojik ajanlar

Referans	Yıl	Model	Adjuvan	Sonuçlar
[40]	2008	Tavşan modeli	Alendronat	Alendronat uygulanmış gruplarda daha yoğun osteojenik oluşum, ortalama kemik mineral yoğunluğunda artış ve daha hızlı kemik iyileşmesi
[41]	2011	Tavşan modeli	Sistemik-Lokal Alendronat	Sistemik ve lokal alendronat gruplarında kontrol grubuna göre kemik iyileşme parametrelerinde artış, rejenerasyon yoğunluğunda anlamlı bir farklılık ve ortalama kemik mineral yoğunluğunda anlamlı bir artış saptanmıştır.
[42]	2017	Tavşan modeli	Alendronat	1mm/gün distraksiyon oranında alendronat uygulanmış grupta artmış kemik iyileşmesi saptanmıştır.
[43]	2017	Rat modeli	Sistemik- Lokal Zoledronik asit	Yeni kemik oluşum miktarı, osteoblast ve osteoklast hücreleri, osteopontin ve vasküler endotelial büyüme faktörü sistemik ve lokal zoledronik asit gruplarında kontrol grubuna göre ve sistemik zoledronik asit grubunda lokal zoledronik asit grubuna göre daha yüksek
[44]bone segments were maintained in a neutral position by distractor for 7 days then distraction was initiated at a rate of 0.5 mm twice a day for 10 days to achieve a total distraction of 10 mm, followed by a consolidation period. Animals were divided into 3 equal groups according to the injected drug (saline solution [control], zoledronic acid, alendronate	2014	Köpek modeli	Zoledronik asit- Alendronat	Deney gruplarında kemik oluşumu ve olgunlaşması kontrol grubundan daha hızlı Zoledronik asit, konsolidasyon süresini kısaltmada alendronattan daha etkili
[45]	2006	Tavşan modeli	Zoledronik asit	Zoledronik asit gruplarında kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriğinde anlamlı farklılık saptanmıştır.
[12]	2008	Tavşan modeli	Zoledronik asit	Deney gruplarında ossifikasyon alanlarında, osteoblast, osteoklast sayılarında, kollagen miktarı ve fibroblast sayısında anlamlı farklılık saptanmıştır.
[49]	2008	Tavşan modeli	Simvastatin	Radyografik değerlendirmede sistemik simvastatin grubunda lokal ve simvastatin grubuna ve kontrol grubuna göre rejenerasyon alanının arttığı gözlenmiştir. Histomorfometrik değerlendirmede ise anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
[47]	2015	Tavşan modeli	Simvastatin	Histomorfometrik incelemede deney grubunda yeni kemik oluşumunda artış gözlenmiştir. Diğer parametrelerde önemli farklılık olmamıştır.



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)

EurAsian Journal of
Oral and Maxillofacial Surgery



[50]an iron chelator that has been shown to increase angiogenesis, will improve bone regeneration by means of augmentations in quality and quantity of bone and bone-producing cells. Methods: Two groups of rats (n = 12	2014	Rat modeli	Deforaksamin	Deney grubunda daha yoğun kemik alanları, osteosit proliferasyonunda artış
[51]	2012	Rat modeli	Deforaksamin	Deney grubunda distraksiyon boşluğunda vaskülaritede artış
[52]as well as a prolonged return to activities of normal daily living. Developing innovative techniques to abridge consolidation periods could be immensely effective in preventing these problematic morbidities. Deferoxamine [DFO	2013	Rat modeli	Deforaksamin	Deney gruplarında kemik hacim fraksiyonunda, kemik mineral yoğunluğunda ve nihai yükte önemli artış
[53]	2011	Tavşan modeli	İcariin	Deney gruplarında kemik mineral yoğunluğunda artış, daha yüksek trabeküler sayı ve daha az trabeküler ayrılma
[54]	2016	Tavşan modeli	Osteoformin	Deney gruplarında hızlanmış kemik iyileşmesi
[55]	2009	Tavşan modeli	Osteoformin	Deney grubunda kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği değerleri, yeni oluşan kemik alanları, damar sayısı ve osteoblastlar anlamlı olarak daha fazla
[56]	2014	Tavşan modeli	Propolis	Deney gruplarında kemik mineral içeriği ve kemik mineral yoğunluğu daha yüksek, daha hızlı kemik iyileşmesi
[57]	2002	Köpek modeli	Kalsiyum sülfat	Kalsiyum sülfat ve kombine materyallerinin distraksiyon osteogenezinde erken kemik konsolidasyonunda etkili bulunmuştur.
[58]	2005	Köpek modeli	Kalsiyum sülfat	Kalsiyum sülfat ve kombine materyallerinin yeni kemik oluşumunda kontrol grubuna göre artış sağlamıştır.
[59]	2001	Tavşan modeli	Kalsiyum sülfat	Deney gruplarında kontrol gruplarına göre yeni oluşan kemiğin kalsifikasyonu daha yüksek.
[60]	2009	Tavşan modeli	Kalsiyum hidroksit	Deney gruplarında rejenerasyon ve yeni kemik hacmi artmıştır.
[61]	2017	Tavşan modeli	Stronsiyum Sitrat	Çalışma gruplarında daha fazla olgun kemik, daha yüksek kemik yoğunluğu, daha fazla maksimum yük
[62]	2021	Tavşan modeli	Stronsiyum Sitrat	Çalışma gruplarında daha yüksek yeni kemik yüzdesi, daha kalın kemik trabekülleri
[66]	2019	Tavşan modeli	E vitamini	Deney grubundaki tavşanlarda kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği daha fazla, osteoblast, osteoklast, damar sayıları ve yeni oluşan kemik alanı daha fazla



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



kemik mineral yoğunluğu olduğu bulunmuş olup büyüme hormonunun DO'da erken kemik konsolidasyonunda etkili olduğu sonucuna varılmıştır²⁴. Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise kitosan mikrokürelerine enkapsüle edilmiş büyüme hormonunun DO'da yeni kemik gelişiminin aktif mineralizasyonunu uyardığı ve DO'da erken kemik konsolidasyonunda oldukça etkili olduğu sonucuna varılmıştır.²⁵

1.4. Paratiroid Hormonu

Paratiroid hormonu, paratiroid bezinin ana hücreleri tarafından salgılanan kalsiyum düzenleyici önemli bir hormondur. Bu hormon vücuttaki kalsiyum ve fosfor metabolizmasının dengesini korumakta, kemiklerin anabolik ve katabolik metabolizmasını düzenlemektedir. Çalışmalar, paratiroid hormonunun kemik metabolizması üzerindeki etkilerinin öncelikle bu hormonun dozuna ve uygulama yöntemine bağlı olduğunu göstermiştir. Özellikle, yüksek dozda paratiroid hormonunun sürekli uygulanması kemik rezorpsiyonunu artırabilirken, küçük dozlarda paratiroid hormonunun aralıklı olarak verilmesi osteojenik etkilere sahiptir²⁶⁻²⁸. Tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada rekombinant insan paratiroid hormonu DO sırasında uygulanmış olup paratiroid hormonu uygulanmış gruplarda yeni kemik oluşumunun ve mineralizasyonun hızlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda paratiroid hormonu 10, 20, 30 ve 40 µg/kg gibi farklı dozajlarda uygulanmış olup günlük 30 µg / kg rekombinant insan paratiroid hormonunun en etkili sonucu sağladığı bildirilmiştir²⁹. Paratiroid hormonunun etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise hızlı distraksiyon oranının yeni kemik oluşumu üzerinde neden olduğu zararlı etkinin paratiroid hormonu ile telafi edilebileceği belirtilmiştir³⁰.

1.5. Adiponektin

Adipositler tarafından üretilen, salgılanan ve protein yapılı hormon olan adiponektinin, osteoblastogenezi aktive ederek ve osteoklastogenezi baskılayarak kemik hacmini arttırdığı ve anjiyogenezi uyardığı bildirilmiştir. Tavşanlarla yapılan bir çalışmada adiponektin uygulanan gruplarda daha fazla kemik oluşumu, daha yüksek kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği oluştuğu gözlenmiştir³¹.

1.6. Eritropoietin

Eritropoietin (EPO) temel rolü eritrosit üretimi olan fizyolojik bir hormondur ve EPO'nun kemik onarımı sırasında kondrojenik ve anjiyogenik yanıtları arttırdığı ve iskelet rejenerasyonunu

kolaylaştırmak için tedavi edici bir ajan olarak hizmet verdiği bulunmuştur³². Bir tavşan modelinde yapılan çalışmada eritropoietinin yeni oluşan kemik miktarında, osteoblast ve kan damarlarının sayısında önemli bir artışa neden olduğu bildirilmiştir³³.

2. Farmakolojik Ajanların Distraksiyon Osteogenezine Etkileri

Kemik metabolizmasında rol oynayan ilaçlar özellikle osteoporoz hastalarının tedavisinde günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Kemik metabolizmasına etki eden ilaçların kullanılması mandibular distraksiyon osteogenezinde de konsolidasyon süresini kontrol etmek ve azaltmak amacıyla kullanılabilir ve bu ilaçların etkinlikleri deneysel çalışmalarla değerlendirilmiştir (Tablo 2).

2.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar, kemik dokusunda osteoklastlar tarafından yakalanarak hücre içinde adozin trifosfat (ATP) toksik analoglarına dönüştürülerek etki gösterirler. Vücutta çok hızlı metabolize edilirler. Nitrojen içeren bifosfonatlar antirezorptif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler³⁴. Kemikte hidroksiapatit kristallerine bağlanırlar ve buradan salınıp osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederler. Bu sebeple osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşmaz, osteoklastik aktivite baskılanır ve rezorptif aktivitede azalma olur³⁵. Bifosfonatlar olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki gösterebilirler³⁶. Nitrojen içeren bifosfonatlar nitrojen içermeyen bifosfonatlardan 100-2000 kat daha güçlü etki gösterirler³⁷. Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmede en güçlü BP'lerden birkaçı alendronat, pamidronat, risedronat ve zoledronik asittir³⁸.

Tekin ve ark.'nın çalışmasında sistemik olarak uygulanan alendronatın distraksiyon boşluğunda yeni kemik oluşumunu hızlandırmada etkili olduğu ve tavşan mandibulasında 1 mm / gün yerine, 2 mm / gün distraksiyon hızına izin verebileceği gösterilmiştir³⁹. Küçük ve ark.'nın yaptığı çalışmada sistemik ve lokal alendronat gruplarının kontrol gruplarından üstün olduğunu gösterilmiştir. Sistemik alendronatın yeni kemik oluşumunu hızlandırmada lokal alendronata göre daha etkili olduğu, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)

EurAsian Journal of
Oral and Maxillofacial Surgery



gösterilmiştir⁴⁰. Alp ve ark.'nın çalışmasında lokal olarak uygulanan düşük dozlu alendronat enjeksiyonlarının yeni kemik oluşumunda başarılı olduğu sonucuna varılmıştır⁴¹.

Dünder ve ark.'nın sıçanlarda yaptığı çalışmada lokal ve sistemik olarak uygulanan zoledronik asidin mandibular DO'ya etkisi değerlendirilmiş, sistemik ve lokal uygulama gruplarında kontrol grubuna göre yeni kemik oluşumu, osteoblast, osteoklast, osteopontin ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) miktarı daha yüksek; sistemik uygulama grubunda ise lokal uygulama grubuna göre bu değerler daha daha yüksek bulunmuştur⁴². Baiomy ve ark.'nın köpeklerde yaptıkları çalışmada, lokal alendronat ve zoledronik asit uygulaması karşılaştırılmıştır. Histolojik ve radyografik analizler, zoledronik asidin alendronattan ve salin enjeksiyonundan daha güçlü olduğunu, deney gruplarında kemik rejenerasyonun ve kemik mineral yoğunluğu değerlerinin daha fazla olduğunu kanıtlamıştır⁴³. Pampu ve ark.'nın 2006'da yaptıkları çalışmada, tavşanlara MDO sırasında sistemik zoledronik asit uygulanmıştır ve zoledronik asitin konsolidasyon süresini kısaltarak, pinlerin etrafında oluşabilecek enfeksiyon insidansını azaltabileceği ve eksternal fiksatörün çıkarılmasının ardından kırılmalarla ilişkili komplikasyon riskini azalabileceği belirtilmiştir⁴⁴. Pampu ve ark 2008 yılında ise, sistemik zoledronik asit uygulamasının yeni oluşan kemiğin mineralizasyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek ve immatür tavşan mandibulasının uzaması sırasında çevreleyen kemik üzerindeki gerilime bağlı osteoporozu belirlemek amaçlı bir çalışma yapmışlar; iki grup arasında osteoblast, osteoklast ve kollajen miktarları açısından önemli bir fark görülmüş, ayrıca yeni oluşan kemik alanları ve fibroblast sayısı deney grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur¹². Bifosfonatların sistemik uygulaması DO'da kemik rejenerasyonu üzerinde olumlu etkiler göstermesine karşılık osteonekroz riski önemli bir faktördür. Bu nedenler bifosfonatların DO'da lokal olarak uygulanması kemik oluşumunun hızlanmasında daha güvenli olarak değerlendirilmiştir⁴⁵.

2.2. Statinler

Statinler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzimini inhibe ederek lipit düzeyini azaltan ve kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Çeşitli çalışmalar, statinler içerisinde yer alan simvastatinin hem lokal hem de sistemik uygulamalarının kemik rejenerasyonuna katkıda bulunduğunu göstermiştir⁴⁶. Statinler osteoklastogenezisi ve kemik rezorpsiyonu azaltıp osteogenezisi arttırmaktadır⁴⁷. Kılıç

ve ark.'nın simvastatini sistemik ve lokal olarak tavşanlara uyguladıkları çalışmada radyografik değerlendirme ile, rejenerasyon alanının kontrol grubuna göre lokal simvastatin grubunda %9,6 ve sistemik simvastatin grubunda %19,3 arttığını göstermiş, her iki deney grubunda da rejenerasyon yoğunluğu kontrol grubuna göre arttığı bildirilmiştir⁴⁸. Kahraman ve ark.'nın 2015 yılında tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada, MDO sırasında distraksiyon boşluğuna simvastatin ve salinden oluşan çözelti jelatin süngerle lokal olarak uygulanmıştır. Histolojik olarak deney grubunda daha çok kemik oluşumu gösterilmiş ancak diğer analizlerde gruplar arasında önemli ölçüde farklılık bulunmamıştır⁴⁶.

2.3. Deforaksamin

İskelet onarımında anjiyogenez oldukça önemli bir basamaktır ve son zamanlardaki çalışmalarda iyileşme sırasında kan akışını arttırmak için farmakolojik ajanlara odaklanılmıştır. Deforaksamin bir demir şelatörü olup, ABD Gıda ve İlaç İdaresi onaylı bir ilaçtır. Deforaksamin, hipoksiye yanıtın bir düzenleyicisi olarak anjiyogenez aktive eden HIF (hipoksi ile indüklenebilir faktör) yolu ile anjiyogenez artırır. Farberg ve ark. 2014 yılında, Donneys ve ark. ise 2012 ve 2013 yıllarında deforaksaminin ratlardaki MDO üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar yapmışlardır⁴⁹⁻⁵¹. Farberg ve ark. deforaksaminin MDO'da rejenerasyon oluşumunun miktarını ve kalitesini iyileştirebileceğini belirtmişlerdir⁴⁹. Donneys ve ark. 2012 yılında yaptıkları çalışmada deney grubunda damar sayısında %40 artış olduğunu ve bu durumun rejenerasyonu arttırdığını göstermişler, 2013 yılında yaptıkları çalışmada ise deney gruplarında, kontrol gruplarına kıyasla kemik hacmi fraksiyonunda, kemik mineral yoğunluğunda ve nihai yükte artış olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar lokalize deforaksamin enjeksiyonu ile vasküler yoğunluğun artırılmasının, kemik kalitesini veya gücünü önemli ölçüde etkilemeden kemik rejenerasyonunu hızlandırmak için etkili bir yol sağladığını belirtmişlerdir^{50,51}.

2.4. İcariin

İcariin içeren ilaçlar, kemik oluşumunun uyarılması ve kemik rezorpsiyonunun önlenmesi yoluyla osteoporoz tedavisinde ve osteonekrozun önlenmesinde yararlı etkiler sergiler. Wei ve ark.'nın tavşanlarla yaptıkları çalışmada, deney grubundaki hayvanlara icariin uygulanmış ve kontrol grubuna kıyasla deney grubunda yeni kemik hacminin, trabekül sayısı ve kalınlığının arttığı görülmüştür⁵².

2.5. Osteoformin



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



Osteoformin, bir polimer poliaspartat olup negatif yüklü reçinelerden biridir. Daha önceki in vitro çalışmalarda, osteoforminin osteoblast benzeri hücreleri uyardığı, alkalik fosfataz aktivasyonunu ve tip I kollajen salınımını artırdığı gözlenmiştir. Dayısoylu ve ark. yaptıkları çalışmada tavşanlara uygulanan MDO'da osteoforminin etkilerini araştırmışlar, osteoforminin kemik iyileşmesini hızlandığını bulmuşlar ancak insanlarda osteoforminin kullanılmadan önce daha fazla deneysel çalışma yapılması gerektiğini önermişlerdir⁵³. Pampu ve ark.'nın çalışmasında distraksiyon alanına osteoformin uygulanmış ve osteoforminin DO sırasında yeni oluşan kemiğin olgunlaşmasını ve iyileşme oranını arttırdığı ve konsolidasyon süresini kısaltabileceği bildirilmiştir⁵⁴.

2.6. Propolis

Propolis, bal arılarının topladığı reçine içerikli bir malzemedir. Propolis amino asitler, fenolik asitler, fenolik asit esterleri, flavonoidler, sinamik asit gibi birçok doğal bileşeni içermektedir. Bereket ve ark.'nın tavşanlarla yaptığı çalışmada deney grubuna DO boyunca oral olarak propolis uygulanmıştır ve çalışma grubunda yeni kemik oluşumunun hızlandığı bildirilmiştir⁵⁵.

2.7. Kalsiyum Sülfat

Kalsiyum sülfat, osteokondüktif etkisi nedeniyle ortopedik ve dentoalveolar uygulamalarda kemik grefti olarak kullanılan biyouyumlu bir materyaldir. Cho ve ark. yaptıkları çalışmalarda köpeklere uygulanan MDO'da kalsiyum sülfata kombine kitosan ve hiyaluronik asit uygulamışlar ve kalsiyum sülfat ile kombine materyallerinin distraksiyon osteogenezinde erken kemik konsolidasyonunda oldukça etkili olduğu sonucuna varmışlardır^{56,57}. Al ruhami ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tavşanların distrakte kemiğine kalsiyum sülfat hemihidrat tozu uygulanmış ve çalışma grubunda daha fazla matur kemik oluşumu ve daha erken kalsifikasyon görülmüş olup bu durumun fiksasyon süresini kısaltabileceği belirtilmiştir⁵⁸.

2.8. Kalsiyum Hidroksit

Kalsiyum hidroksit (KH), periapikal lezyonlar için yaygın olarak kullanılan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar ve sert doku onarımını indükleme etkisi bulunan antijenik olmayan bir ilaçtır. KH'nin alkali etkisi enflame dokulardaki asidik ortamı nötralize ederek ve osteoklast oluşumunu azaltarak kemik rezorpsiyonunun durmasına neden olur. Polat ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada DO sırasında tavşanlara KH solüsyonu

uygulanmış ve yeni oluşan kemik hacminde çalışma ve kontrol gruplarında farklılık olduğu gösterilmiştir. Ancak yazarlar KH'nin etkilerinin değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu belirtmiştir⁵⁹.

2.9. Stronsiyum

Stronsiyum, kalsiyuma benzer bir element olup stronsiyum ranelat ve stronsiyum sitrat olmak üzere iki ana formu bulunmaktadır. Stronsiyum ranelat, osteoklast aktivitesini inhibe etmesi ve osteoblast proliferasyonunu uyarması nedeniyle osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak pediyatrik popülasyonda onaylanmış bir ilaç değildir. Stronsiyum sitrat ise, Kuzey Amerika'da yaygın olarak bulunan, reçetesiz satılan bir kemik sağlığı takviyesidir. Taylor ve ark.'nın tavşanlarla yaptığı çalışmada deney grubundaki hayvanlara oral stronsiyum sitrat uygulanmış ve çalışma grubundaki tavşanlarının daha olgun kemiğe ve daha yüksek kemik yoğunluğu sahip olduğu, üç noktalı eğilme testi sonuçlarına göre maksimum yükünün, kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir⁶⁰. Alansi ve ark. da 2021 yılında tavşanlarda MDO sırasında çalışma gruplarına sitronsiyum sitrat uygulamışlar ve stronsiyum sitratın kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubunda yeni kemik oluşumunu ve olgunlaşmasını arttırdığını ortaya koymuşlardır⁶¹.

2.10. E Vitamini

Antioksidanlar yeni kemik oluşumu sırasında serbest radikallerin olumsuz etkilerini baskılayarak osteoblastik aktiviteyi artırırken osteoklastik aktiviteyi azaltmaktadır. E vitamini (α -tokoferol), köklü antioksidan özelliği ile bilinmektedir ve distraksiyon osteogenezine etkileri yapılan çalışmalarla değerlendirilmiştir⁶²⁻⁶⁵. Akçay ve ark.'nın 2019 yılında tavşanlarla yaptıkları çalışmada, deney grubundaki hayvanlara α -tokoferol uygulanmış ve deney grubunda, yeni oluşan kemik alanının daha fazla olduğu, kemik mineral yoğunluğu ve kemik mineral içeriği değerlerinin daha yüksek olduğu, osteoblast, osteoklast sayısının daha fazla olduğu gösterilmiştir. DO'nun osteogenezini hızlandırmak için yararlı bir protokol olabileceği bildirilmiştir⁶⁵.

SONUÇ

Maksillofasiyal bölgenin deformiteleri rekonstrüktif yöntemler ve ortognatik cerrahi işlemler ile tedavi edilebilmektedir. Ancak bu yöntemlerdeki büyük kemik segmentlerinin hareketi esnasında, yumuşak dokular yeni oluşan pozisyona adapte



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)

EurAsian Journal of
Oral and Maxillofacial Surgery



olamamakta, bu durumda fonksiyonel ve estetik problemler oluşturabilmektedir. Bu nedenle zaman içinde pek çok alternatif tedavi yöntemi araştırılmıştır. Bu alternatif metotların bir tanesi de distraksiyon osteogenezidir. Bu teknikte, yeni kemik oluşumu ile birlikte yumuşak dokularda da hacimsel değişiklikler sağlanabilmektedir⁶⁶. DO kemiklere uygulanan osteotomi ya da kortikotominin ardından, distraktörün yerleştirilmesi, oluşan kallusa traksiyon uygulanması sonucunda kemik segmentlerinin birbirine bakan yüzeylerinde yeni kemik oluşumu ve komşu bölgelerde yumuşak doku formasyonunun meydana geldiği biyolojik bir olaydır⁶⁷. DO'nun tedavi süresinin uzun olması sebebi ile son yıllarda daha hızlı bir iyileşme sağlanabilmesi için pek çok araştırma yapılmış, birçok materyal ve metod deneysel olarak DO ile uygulanmıştır.

Hormonal proteinlerden olan oksitosin, melatonin, adiponektin ve eritropoietinin distraksiyon osteogenezinde adjuvan olarak uygulanması ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Aynı zamanda literatürde bu hormonların kullanımı ile ciddi yan etkiler belirtilmemiştir. Güvenirliklerinin saptanmasının ardından bu hormonların DO'da uygulanacağı dozajlarla ilgili klinik çalışmalar yapılmalıdır. Paratiroid hormon uygulamalarında ise doza bağlı ikili etkilerin saptanması ve paratiroid hormonun güvenirliliği ile ilişkili literatürde çelişkili ifadelerin yer alması, uygulanabilirliği konusunda endişe oluşturmaktadır⁶⁸. Büyüme hormonunun da çocuklarda kullanımına ilişkin çeşitli yan etkiler bildirilmiş, kanser insidansı ve mortalite oranı dahil olmak üzere uzun süreli kullanımda oluşan etkilerin değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir⁶⁹. Bu nedenle paratiroid hormonu ve büyüme hormonunun etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmasının yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Bifosfonatların MDO'da kemik oluşumunu arttırabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bifosfonat kullanımı ve osteonekroz arasında bir korelasyon olduğu düşünülmekte ve bifosfonatların DO'da uygulanabilirliği konusu belirsizliğini korumaktadır⁷⁰. Bifosfonatların lokal uygulamalarının güvenirliliğinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılmalıdır. Statinlerin mandibular DO'ya etkisi araştırılmıştır ancak deney gruplarında kontrol gruplarına göre önemli bir farklılık bulunmadığını belirten yayınlar mevcuttur⁴⁶. Deforaksamin, icariin ve osteoforminin kemik rejenerasyonunu arttırdığı düşünülmektedir^{50,52,53}. Kalsiyum sülfatın hyaluronik asit ya da kitosan ile kombine uygulamalarının ve vitamin E'nin konsolidasyon süresini kısaltabileceği gösterilmiştir^{57,65}.

Stronsiyum sitratın da konsolidasyon süresini kısaltabileceği ve kemik yoğunluğunu arttırabileceği gösterilmiştir. Bu farmakolojik ajanların bilinen ciddi bir yan etkisinin olmaması nedeni ile etkinliklerinin klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir⁶⁰.

DO'da tedavi süresini kısaltabilecek ve kemik oluşumunu, iyileşmesini hızlandırabilecek çok sayıda materyal ve yöntem olmasına karşın bu uygulamaların çeşitli avantaj ve dezavantajları söz konusudur. Büyüme hormonu, paratiroid hormonu ve bifosfonatların DO'da güvenle uygulanıp uygulanamayacağının belirlenebilmesi amacıyla daha fazla çalışması yapılması gerektiğini; oksitosin, melatonin, adiponektin, eritropoietin deforaksamin, icariin, kalsiyum sülfat, vitamin E gibi adjuvanların DO'da yeterli etkiye sahip olup olmayacağını belirlenebilmesi ve uygun dozajların belirlenebilmesi için klinik çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu derlemede distraksiyon osteogenezinde uygulanabilecek adjuvan ajanların avantaj ve dezavantajları geniş bir şekilde değerlendirilmiş olup klinik uygulanabilirlik açısından tartışılmıştır. Distraksiyon osteogenezinde kemik oluşumunu, iyileşmesini hızlandıracak ve tedavi süresini kısaltacak ajanlardaki gelişmeler ile gelecek yıllarda DO'nun kliniklerde uygulanabilirliğinin artacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mikhail, L. S., Cherkashin, A. M. & Cope, J. B. Distraction osteogenesis: History and biologic basis of new bone formation In: Lynch SE, Genco RJ, Mark RE, editors. Tissue Eng. Appl. Maxillofac. Surg. periodontics List. Ill Quintessence 130-148 [1998].
2. Winters, R. & Tatum, S. A. Craniofacial distraction osteogenesis. Facial Plast. Surg. Clin. North Am. 22, 653-664 [2014].
3. Erverdi, N. & Motro, M. Alveolar Distraction Osteogenesis. Alveolar Distraction Osteogenesis [2015]. doi:10.1007/978-3-319-07707-9.
4. Ilizarov, G. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part II. The influence of the rate and frequency of distraction. Clin Orthop Relat Res 263-285 [1989].
5. Codivilla, A. On the means of lengthening, in the lower limbs, the muscles and tissues which are shortened through deformity. JBJS 2, 353-369 [1905].
6. Aykan, A., Ugurlutan, R., Zor, F. & Ozturk, S. Mandibular



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



- distraction osteogenesis with newly designed electromechanical distractor. *J. Craniofac. Surg.* 25, 1519–1523 (2014).
7. Peacock, Z. S. et al. Automated continuous distraction osteogenesis may allow faster distraction rates: a preliminary study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 71, 1073–1084 (2013).
 8. Hatefi, S. et al. Review of physical stimulation techniques for assisting distraction osteogenesis in maxillofacial reconstruction applications. *Med. Eng. Phys.* 91, 28–38 (2021).
 9. Hong, P. A clinical narrative review of mandibular distraction osteogenesis in neonates with Pierre Robin sequence. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 75, 985–991 (2011).
 10. Hong, P., Boyd, D., Beyea, S. D. & Bezuhyly, M. Enhancement of bone consolidation in mandibular distraction osteogenesis: A contemporary review of experimental studies involving adjuvant therapies. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 66, 883–895 (2013).
 11. Kocycigit, I. D. et al. A comparison of the low-level laser versus low intensity pulsed ultrasound on new bone formed through distraction osteogenesis. *Photomed. Laser Surg.* 30, 438–443 (2012).
 12. Pampu, A. A., Dolanmaz, D., Tüz, H. H., Avunduk, M. C. & Kışşınışçi, R. Ş. Histomorphometric evaluation of the effects of zoledronic acid on mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *J. oral Maxillofac. Surg.* 66, 905–910 (2008).
 13. Dundar, S. et al. Evaluation of effects of topical melatonin application on osseointegration of dental implant: an experimental study. *J. Oral Implantol.* 42, 386–389 (2016).
 14. Acikan, I. et al. Systemic melatonin application increases bone formation in mandibular distraction osteogenesis. *Braz. Oral Res.* 32, e85 (2018).
 15. Cutando, A. et al. Melatonin stimulates osteointegration of dental implants. *J. Pineal Res.* 45, 174–179 (2008).
 16. Tresguerres, I. F. et al. Effects of local melatonin application on implant osseointegration. *Clin. Implant Dent. Relat. Res.* 14, 395–399 (2012).
 17. Amar, A. P. & Weiss, M. H. Pituitary anatomy and physiology. *Neurosurg. Clin.* 14, 11–23 (2003).
 18. Lee, H.-J., Macbeth, A. H., Pagani, J. H. & Young 3rd, W. S. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog. Neurobiol.* 88, 127–151 (2009).
 19. Elabd, C. et al. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. *Stem Cells* 26, 2399–2407 (2008).
 20. Elabd, S. K., Sabry, I., Hassan, W. B., Nour, H. & Zaky, K. Possible neuroendocrine role for oxytocin in bone remodeling. *Endocr. Regul.* 41, 131 (2007).
 21. Elabd, S. & Sabry, I. Two birds with one stone: possible dual-role of oxytocin in the treatment of diabetes and osteoporosis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 6, 121 (2015).
 22. Tamma, R. et al. Oxytocin is an anabolic bone hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 7149–7154 (2009).
 23. Altay, B. et al. Effect of Systemic Oxytocin Administration on New Bone Formation and Distraction Rate in Rabbit Mandible. *J. Oral Maxillofac. Surg.* (2020) doi:10.1016/j.joms.2020.03.005.
 24. Cho, B. C. et al. The bone regenerative effect of growth hormone on consolidation in mandibular distraction osteogenesis of a dog model. *J. Craniofac. Surg.* 14, 417–425 (2003).
 25. Cho, B. C. et al. The bone regenerative effect of chitosan microsphere-encapsulated growth hormone on bony consolidation in mandibular distraction osteogenesis in a dog model. *J. Craniofac. Surg.* 15, 299–311 (2004).
 26. Chen, H., Frankenburg, E. P., Goldstein, S. A. & McCauley, L. K. Combination of local and systemic parathyroid hormone enhances bone regeneration. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 416, 291–302 (2003).
 27. Dempster, D. W., Cosman, F., Parisien, M. A. Y., Shen, V. & Lindsay, R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr. Rev.* 14, 690–709 (1993).
 28. Uzawa, T., Hori, M., Ejiri, S. & Ozawa, H. Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone (1–34) on rat bone. *Bone* 16, 477–484 (1995).
 29. Tang, Z. L. et al. An Examination of Differences in the New Bone Formation Promoted by Different Doses of Recombinant Human Parathyroid Hormone during Mandibular Distraction Osteogenesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 137, 347e–354e (2016).
 30. Ye, B. et al. Effects of Intermittent Low-Dose Parathyroid Hormone Treatment on Rapid Mandibular Distraction Osteogenesis in Rabbits. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 75, 1722–1731 (2017).
 31. Jiang, X. et al. Effect of intermittent administration of adiponectin on bone regeneration following mandibular



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



- osteodistraction in rabbits. *J. Orthop. Res.* 29, 1081–1085 (2011).
32. Wan, L. et al. EPO promotes bone repair through enhanced cartilaginous callus formation and angiogenesis. *PLoS One* 9, e102010 (2014).
 33. Mihmanli, A., Dolanmaz, D., Avunduk, M. C. & Erdemli, E. Effects of Recombinant Human Erythropoietin on Mandibular Distraction Osteogenesis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 67, 2337–2343 (2009).
 34. Soydan S, F, V. & Araz, K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. *Hacettepe Diş Hek. Fak. Der.* 33, 61–68 (2009).
 35. Gómez, F. R., Martínez, G. M. L. & Olmos, M. J. M. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. *Update. Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 13, E318 (2008).
 36. Naidu, A. et al. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 106, 5–13 (2008).
 37. Senel, F. C., Tekin, U. S., Durmus, A. & Bagis, B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *J. oral Maxillofac. Surg.* 65, 562–565 (2007).
 38. Tenenbaum, H. C., Shelemay, A., Girard, B., Zohar, R. & Fritz, P. C. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J. Periodontol.* 73, 813–822 (2002).
 39. Tekin, U., Tüz, H. H., Önder, E., Özkaynak, Ö. & Korkusuz, P. Effects of Alendronate on Rate of Distraction in Rabbit Mandibles. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 66, 2042–2049 (2008).
 40. Kucuk, D., Ay, S., Kara, M. I., Avunduk, M. C. & Gümus, C. Comparison of local and systemic alendronate on distraction osteogenesis. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40, 1395–1400 (2011).
 41. Alp, Y. E. et al. Effects of Local Low-Dose Alendronate Injections Into the Distraction Gap on New Bone Formation and Distraction Rate on Distraction Osteogenesis. *J. Craniofac. Surg.* 28, 2174–2178 (2017).
 42. Dundar, S. et al. Comparison of the Effects of Local and Systemic Zoledronic Acid Application on Mandibular Distraction Osteogenesis. *J. Craniofac. Surg.* 28, e621–e625 (2017).
 43. Baiomy, A. A. et al. Experimental comparison of the effects of locally administered zoledronic acid and alendronate on the rate of mandibular distraction osteogenesis in dogs. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 118, 35–42 (2014).
 44. Pampu, A. A., Dolanmaz, D., Tüz, H. H. & Karabacakoglu, A. Experimental Evaluation of the Effects of Zoledronic Acid on Regenerate Bone Formation and Osteoporosis in Mandibular Distraction Osteogenesis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 64, 1232–1236 (2006).
 45. Liu, Z., Liu, Q., Guo, H., Liang, J. & Zhang, Y. Overview of Physical and Pharmacological Therapy in Enhancing Bone Regeneration Formation During Distraction Osteogenesis. *Front. Cell Dev. Biol.* 10, (2022).
 46. Kahraman, O. E., Erdogan, O., Namli, H. & Sencar, L. Effects of local simvastatin on periosteal distraction osteogenesis in rabbits. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 53, e18–e22 (2015).
 47. Petit, C. et al. Contribution of statins towards periodontal treatment: A review. *Mediators Inflamm.* 2019, (2019).
 48. Kiliç, E. et al. Effects of Simvastatin on Mandibular Distraction Osteogenesis. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 66, 2233–2238 (2008).
 49. Farberg, A. S., Sarhaddi, D., Donneys, A., Deshpande, S. S. & Buchman, S. R. Deferoxamine enhances bone regeneration in mandibular distraction osteogenesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 133, 666–671 (2014).
 50. Donneys, A., Farberg, A. S., Tchanque-Fossuo, C. N., Deshpande, S. S. & Buchman, S. R. Deferoxamine enhances the vascular response of bone regeneration in mandibular distraction osteogenesis. *Plast. Reconstr. Surg.* 129, 850–856 (2012).
 51. Donneys, A. et al. Deferoxamine expedites consolidation during mandibular distraction osteogenesis. *Bone* 55, 384–390 (2013).
 52. Wei, H. et al. Effect of icariin on bone formation during distraction osteogenesis in the rabbit mandible. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 40, 413–418 (2011).
 53. Dayisoğlu, E. H. et al. Effects of osteoformin in the rapid distraction osteogenesis of rabbit mandibles. *JPMA* 66, (2016).
 54. Pampu, A. A. et al. The effects of osteoformin on mineralisation and quality of newly formed bone during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 108, 833–837 (2009).



EurAsian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery

Official publication of AÇBİD
(Association of Oral and Maxillofacial Surgery Society)



55. Bereket, C. et al. Propolis accelerates the consolidation phase in distraction osteogenesis. *J. Craniofac. Surg.* 25, 1912–1916 (2014).
56. Cho, B. C., Park, J. W., Baik, B. S., Kwon, I. C. & Kim, I. S. The role of hyaluronic acid, chitosan, and calcium sulfate and their combined effect on early bony consolidation in distraction osteogenesis of a canine model. *J. Craniofac. Surg.* 13, 783–793 (2002).
57. Cho, B. C. et al. The effect of chitosan bead encapsulating calcium sulfate as an injectable bone substitute on consolidation in the mandibular distraction osteogenesis of a dog model. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 63, 1753–1764 (2005).
58. Al Ruhaimi, K. A. Effect of calcium sulphate on the rate of osteogenesis in distracted bone. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 30, 228–233 (2001).
59. Polat, H. B., Yeler, H., Gumus, C., Bulut, H. E. & Kucuk, D. Effect of oil-based calcium hydroxide (Osteoinductal) on distraction osteogenesis in rabbit mandible. *Oral Surgery, Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontology* 107, e30–e36 (2009).
60. Taylor, B. A., Bezuhly, M., Brace, M., Carter, M. & Hong, P. Effect of strontium citrate on bone consolidation during mandibular distraction osteogenesis. *Laryngoscope* 127, E212–E218 (2017).
61. Alansi, S. Y., Khalil, M. M., Noureldin, M. G. & Abdel Fattah, H. S. EVALUATION OF THE EFFECT OF STRONTIUM CITRATE ON BONE CONSOLIDATION DURING MANDIBULAR DISTRACTION OSTEOGENESIS IN RABBITS (EXPERIMENTAL STUDY). *Alexandria Dent. J.* 46, 59–64 (2021).
62. Lee, K., Sugiyama, H., Imoto, S. & Tanne, K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. *Angle Orthod.* 71, 265–273 (2001).
63. Teng, M. S. & Futran, N. D. Osteoradionecrosis of the mandible. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 13, 217–221 (2005).
64. Toker, H., Ozdemir, H., Eren, K., Ozer, H. & Sahin, G. N-acetylcysteine, a thiol antioxidant, decreases alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J. Periodontol.* 80, 672–678 (2009).
65. Akçay, H., Kuru, K., Tatar, B. & Simsek, F. Vitamin E Promotes Bone Formation in a Distraction Osteogenesis Model. *J. Craniofac. Surg.* 30, 2315–2318 (2019).
66. Goldwaser, B. R., Papadaki, M. E., Kaban, L. B. & Troulis, M. J. Automated continuous mandibular distraction osteogenesis: review of the literature. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 70, 407–416 (2012).
67. Azuma, Y. et al. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates rat femoral fracture healing by acting on the various cellular reactions in the fracture callus. *J. Bone Miner. Res.* 16, 671–680 (2001).
68. Marcucci, G., Della Pepa, G. & Brandi, M. L. Drug safety evaluation of parathyroid hormone for hypocalcemia in patients with hypoparathyroidism. *Expert Opin. Drug Saf.* 16, 617–625 (2017).
69. Sigalos, J. T. & Pastuszak, A. W. The safety and efficacy of growth hormone secretagogues. *Sex. Med. Rev.* 6, 45–53 (2018).