

DİSTRAKSİYON OSTEOGENEZİNİN BİYOLOJİK TEMELİ

Dt.Ali Mert ARIK*

Dt.Sinem GÜMGÜM*

BIOLOGIC BASE OF DISTRACTION OSTEOGENESIS

ÖZET

Distraksiyon osteogenezi kemik doku mühendisliğinde başlıca dayanak haline gelmiş ve rekonstrüktif kraniomaksillofasial prosedürler için tedavi şeklini anlamlı bir şekilde geliştirmiştir. Son zamanlardaki çalışmalara kemik sentezi ve dönüşümünün regülasyonunda rol alan sitokinler dahil edilmiştir. Distraksiyon osteogenezinin biomoleküler mekanizmasının anlaşılması, distraksiyon osteogenezi ve hızlandırılmış kemik iyileşmesinde tedavi stratejilerinin gelişmesi açısından yol gösterecektir. Bu makale hipotezler ve distraksiyon osteogenezinin moleküler mekanizmaları hakkında halihazırda yapılan çalışmalarını içermektedir.

Anahtar Kelimeler: Distraksiyon osteogenezi, moleküler biyoloji, büyüme faktörleri

SUMMARY

Distraction osteogenesis has become a mainstay in bone tissue engineering and has significantly improved our armamentarium for reconstructive craniomaxillofacial procedures. Recent studies have implicated a growing number of cytokines that are intimately involved in the regulation of bone synthesis and turnover. It is believed that understanding the biomolecular mechanisms that mediate membranous distraction osteogenesis may guide the development of targeted strategies designed to improve distraction osteogenesis and accelerate bone healing. This article presents the hypotheses and current research that have furthered knowledge of the molecular mechanisms that govern distraction osteogenesis.

Key Words: Distraction osteogenesis, molecular biology, growth factors

Fizyolojik kuvvetler, iskeletsel sistemin büyüme ve idamesinde anahtar rol oynarlar. Distraksiyon osteogenezi (DO), büyümeyi, gerilim kuvvetleri uygulayarak yapar. Başarılı DO'de, fiksasyonun stabilitesinin günlük distraksiyon miktarının, lokal yumuşak doku kılıfının korunmasının ve damar miktarının rolü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber distraksiyon ile ilgili biyomekanik, histolojik ve ultrastruktural değişiklikler de tanımlanmıştır. Distraksiyon osteogenezi osteotomi safhası, latent periyod, distraksiyon periyodu ve konsolidasyon periyodu olmak üzere 4 periyottan oluşur.

Osteotomi safhası

Osteotomi safhası, distraksiyon osteogenezi uygulanacak bölgede kemiğin birbirinden ayrılarak fragmanların oluşturulmasını ve distraksiyon apereyinin yerleştirilmesini içermektedir. Kemikte meydana gelen bir kırık veya uygulanan bir osteotomi kemik rejenerasyonunu başlatmaktadır. Bu işlemi takiben tamir işlemi düzenleyen iskeletsel büyüme faktörleri aktive olmaktadır. Bu büyüme faktörleri etkisi altında primitif hücreler önce preosteoblastlara sonra osteoblastlara dönüşmektedir.²

Kortikotomi sırasında kemik iliğinin korunması gerekmektedir. Kortikotomi tak-

* Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi A. D. Ç. H. ve Cerrahisi Anabilim Dalı

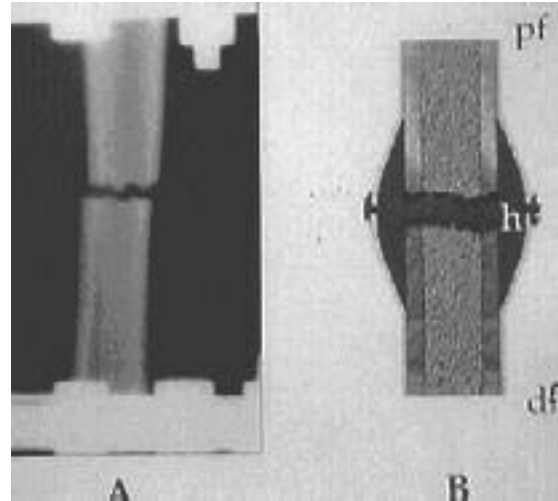
iben yapılan distraksiyonun ikinci haftasından itibaren kemik iliği hücrelerinin eritrosit, eritroblast ve monosit perküsörleri salgıladığı görülmüştür. Ayrıca kortikal kemiğin beslenmesinin 2/3'ünü kemik iliğindeki nutrisyonel, 1/3'ünün ise periosteal arterler tarafından sağlandığı da bilinmektedir. Bu nedenlerden dolayı kortikotomi sırasında kemik iliği ve periostun korunması ve yalnızca kompakt kemiğin kesilmesi gerekmektedir.³

Latent Periyot

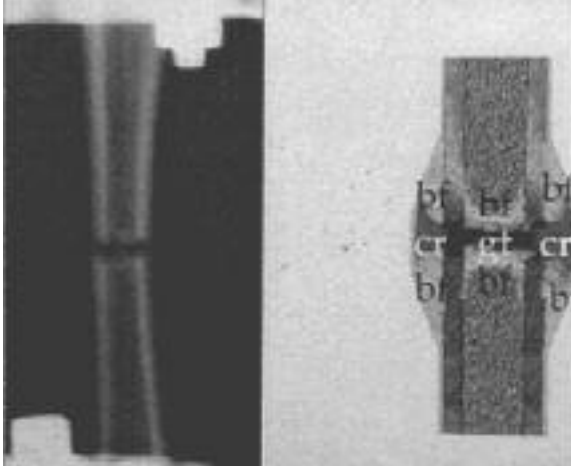
Latent periyot, osteotomi yapıldıktan ve aparey yerleştirildikten sonra beklenen iyileşme süresidir.² Latent periyot sırasındaki histolojik olaylar, kırık iyileşmesi sırasındaki mekanizmayla benzerlik gösterir. Kırık iyileşmesi inflamasyon, yumuşak kallus, sert kallus ve remodeling safhalarından oluşur. Distraksiyon rejenerasyon formasyonunun histomorfolojisi de aynı sırayı takip eder.^{1,2}

İnflamasyon safhası, kemiğin cerrahi seperasyonu takiben iki segmente ayrılmasıyla başlar. Başlangıçta, damarın kesilmesi sonucu zarar gören kemik sonlarındaki kanın, damardan dışarı çıkması ile kemik segmentleri arasında ve çevresinde hematoma oluşmaktadır. Hematom pıhtıya dönüşür ve kırık segmentlerinin sonlarında kemik nekrozu oluşur.² Pıhtı, büyük bir hızla İnflamatuvar hücreler, fibroblastlar, kollojen ve kapillerlerden ibaret olan granülasyon dokusuyla yer değiştirir (Resim1). İnflamasyon sürecinin 1-3 gün sonrasında kallus formasyonu başlar.^{2,3} Yaklaşık üç hafta süren yumuşak kallus safhası sırasında, granülasyon dokusu, fibroblastlar tarafından fibröz dokuya dönüştürülür. Bu periyotta, kırık kallusu içinde vaskularizasyon meydana gelir. Kırık sonrası beşinci

gün sonunda kırık hattına komşu alanlarda, proksimal ve distal segmentlerde, medullar kanal içerisinde kapiller ağ oluşur.¹ Osteojenik hücreler, yeni oluşan kapillerlerin terminallerinde lokalize olurlar. Yumuşak kallus safhası sırasında, fragman iç aralığının periferinde granülasyon dokusu kırık dokusu ile yer değiştirir.^{1,2}(Resim2). Normal kırık iyileşmesi sırasında yumuşak kallusun fibrokartilaj dokusu, sert kallustan ibaret olan fiber kemiğin içinde osteoblastlar tarafından transforme olurlar. Kartilaj kalsifikasyonu kapillerlerin oluşmasıyla meydana gelir. Osteoblastlar, kalsifiye kartilaj matrisi üzerine yayılır. 3-4 ay süren sert kallus safhasını remodeling safhası takip eder. Fiber kemik, yavaş yavaş lameller kemiğe dönüşür ve medullar kanallar tekrar oluşur.⁴



Resim 1. Damarların zedelenmesi sonucu kan damar dışına çıkar. Bölgede sırasıyla hematoma, kemik nekrozu ve granülasyon dokusu oluşur. (pf:proksimal fragman, h: hematoma, df: Distal fragman)



Resim 2. Granülasyon dokusu, fibröz dokuya dönüşür. Kapiller ağ oluşur ve osteojenik hücreler kapillerlerin terminalinde lokalize olur. (bf:kemik fragmanı, cr: Kıkırdak remodelasyonu, gt: granülasyon dokusu.)

Distraksiyon periyodu

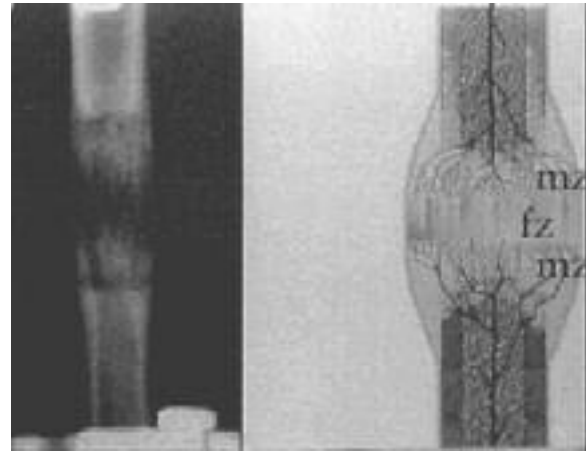
Distraksiyon osteogenesisi sırasında yumuşak dokuya gerilim kuvvetinin uygulanmasıyla kırık iyileşmesinin normal procesi, kesintiye uğrar. Mekanik gerilme kuvveti, doğal büyüme ve gelişim sırasında morfogenesisin tek temel faktörüdür. Bu fenomen İlizarov tarafından ortaya atılmış ve "İlizarov etkisi" olarak isimlendirilmiştir. Hüresel ve hücre altı düzeydeki değişiklikler gerilmiş doku stimülasyonunda gerilim kuvvetleri ile meydana gelir. Bu büyüme-stimulasyon etkisi ve şekil-formasyon etkisine bağlıdır^{3,4}.

Gerilme kuvvetinin büyüme-stimulasyon etkisi fragman içindeki konnektif dokunun tüm yapısal elementlerini aktive eder. Bu etki, doku oksijenizasyonunun artması ile anjiogenezin uzatılması ve biyosentetik aktivitenin şiddetlenmesi ile fibroblast proliferasyonunun artmasını sağlar⁴. Gerilme kuvvetinin şekil-formasyon etkisi, fibroblastların fenotipinin değişmesine neden olur. Bu

fibroblast benzeri hücreler, intermediate filamentlerin hipertrofik görüntüsü ile karakterizedir. Şekil-formasyon etkisi distraksiyonu sağlayan fibroblastları polarize eder, onları uyumlar ve distraksiyon vektörüne paralel kollojeni sekrete eder².

Distraksiyon başlarken yumuşak kallusun fibröz dokusu, distraksiyon aksı boyunca longitudinal şekilde uyumlanır. İğ şeklindeki fibroblast hücreleri kollojen fiberler arasında lokalize olurlar ve distraksiyon doğrultusunda uyum gösterir¹.

Distraksiyonun üçüncü ve yedinci günü arasında, fibröz doku içinde kapillerler, meydana gelir. Distraksiyon rejenerasyonunda yeni damar formasyonu genelde, ince spiral ve kalabalık sirküler katlantılara sahiptir. Büyüme derecesi distraksiyonunkinden daha yüksek ve normal kırık iyileşmesi sırasındaki damarlaşmadan 10 kez daha hızlıdır. Kapillerlerin terminalindeki fibröz dokular, fibroblastlara, kondroblastlara yada osteoblastlara dönüşürler.^{1,3,4} (Resim 3).



Resim 3. Distraksiyon alanının ortasında radyolüsent fibröz interzonalar oluşur. (fz: kırık alanı, mz: mineralizasyon alanı.)

Distraksiyonun ikinci haftasında primer osteonlar şekillenmeye başlar. Osteoid üreten osteoblastlar, kollojen fiberler boyunca lokalize olurlar. Kollojen fiberler üzerinde osteoid doku uzanır ve en sonunda kollojen ve osteoidin apozisyonu sirkumferansiyel şekilde oluşur. İkinci haftanın sonunda mineralizasyon başlar.^{1,2}

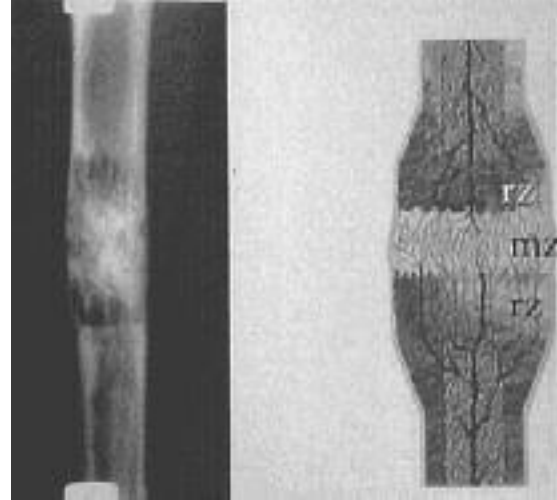
Gerilim vektörü doğrultusundaki kemik formasyonu, distraksiyon periyodu sırasında mevcut olan primer osteonlar tarafından oluşturulur. Bu sebepten dolayı distraksiyon rejenerasyonun "büyüme alanı" fonksiyonu, gerip uzatma periodunun tamamının osteogenezisinin aktivasyonu şartı ile vardır. Rejenerasyonun gerilip uzaması primer osteonların büyümesine bağlıdır. Sonuçta, primer osteonun olduğu iki saha ve kemik segmentleri bulunmaktadır.⁴

Konsolidasyon (Fiksasyon) periyodu

Distraksiyondan sonra, fibröz interzone, ossifiye ve woven kemikle köprü şeklinde dolar. Distraksiyon rejenerasyonu, intra - membranöz ossifikasyon ve kırık adası izolasyonu ile şekillenir. Rejenerasyon mutasyonu sırasında, primer osteon alanı büyük ölçüde azalır ve sonra tümüyle rezorbe olur^{3,4}. Sonraki aylarda, kemik yapı iskelesi paralel-fiber ve lameller kemik ile takviye edilir. Kortikal kemik ve ilik kavitesi restore edilir. Kemik yapı, kortikal rekonstrüksiyonun son safhası olan Haversian remodeling ile normal haline getirilir.⁴ (Resim 4)

Daha önce bahsedildiği gibi, distraksiyon kuvvetleri kemiğe uygulansa da gerilim kuvvetleri yumuşak doku çevresinde yaratılır. Dokularda adaptasyon değişiklikleri sırasıyla başlar, ki bu distraksiyon histogenezi olarak

adlandırılır. Distraksiyon sonucu üretilen gerilim stresinin etkisi altında farklı dokularda ; deri, fasya, kas, tendon, kırıkta, kan damarları ve periferal sinirlerde aktif histogenezis meydana gelir⁵. Distraksiyon osteogenezisi klinik pratiğinde uygulandığında, her ne kadar tüm yumuşak dokular etrafında normalden fazla lokal gerilim kuvvetleri olsa da kaslar ve sinirler primer limit faktörleridir. Morfolojik olarak farklı dokular, farklı yollarla reaksiyon gösterir. İki primer adaptasyon mekanizması vardır; (1) Tensiyonal stress sonucu neohistogenezis ve büyüme stimülasyonu ve (2) Aşırı gerilme sonucu reversible reaktif değişiklikler, dejeneratif değişiklikleri takiben olası rejenerasyon.^{5,6}



Resim 4. Fibröz interzone, ossifiye ve woven kemikle köprü şeklinde dolar.
(rz: remodelasyon alanı, mz: mineralizasyon alanı)

Kas yapı

Embriyolojik olarak, kas fiberleri mezenşimal dokudan gelişir. Her iskelet kası hücresi yada iskelet kası fiberi, diameterde 50

Pm kadardır ve hücre membranı tarafından sarılan çok sayıda mikrofibrilin birleşiminden oluşmaktadır. Birçok fiber biraraya gelerek kas şeklini alır. Her bir kas fiberi, endosteum tarafından sarılır². Bu endosteum, kas fiberlerini birarada tutar ve kapiller ve sinir aksonları içerir. Kas fiber demetleri, ince zar halinde fibrokollajen destek doku (perimisyum) tarafından kas fasikülü şeklinde bir arada tutulur. Kas, anatomik olarak fibrokollajen doku tarafından çevrelenen (epimisyum= çizgili kası saran bağ doku) birçok fasikül şeklinde bulunur.^{2,6}

Her kas hücresi, paralel longitudinal uzanan miyofibrillerden oluşur, ki bunlar diameterde 1mm kadardır. Miyofibriller, bir fibrilden diğerine doğru sıralanan birçok sarkomerden oluşmaktadır. Her sarkomer düzenli şekilde sıralanmış kalın ve ince filamentlerden (myosin ve aktin) oluşur ve 2 Z disk arasında anatomik lokalizasyondadır.^{3,5}

Distraksiyon miyogenezi

Gerim-stresi, etkisini sadece kemik üzerinde değil, yumuşak dokular üzerinde de gösterir. 14 günlük distraksiyon sonrasında, iskelet kası mitokondrialarının hipertrofiye olduğu, kas volümlerinin multiple kristalar oluşarak genişlediği saptanmıştır¹. Köpekler üzerinde yapılan deneyler, distraksiyon ile kas kitlesinin arttığını, mevcut kasın nükleer ve sarkoplazmik komponentlerinin diferansiyasyonu ile yeni kas dokusu geliştiğini ve tamamen bağımsız yeni kas dokusu oluştuğunu göstermiştir^{1,3}. Kas dokusundaki artma, uzama ve kalınlaşmada kas kapillerlerindeki artış ve neovaskularizasyonun etkisi vardır.³

İskelet kaslarının distraksiyonu sırasındaki mikroskobik değişiklikler, uzatmanın derecesine bağlıdır. İlk %10'luk uzatma sırasında kas dokuda hiçbir patolojik değişiklik gözlenmez³. Bu bio-enerjik sistem aktivasyonu ve protein sentezi sonucu meydana gelir. Otörler, hücre proliferasyonu, kasın ağırlığı ve proliferasyona uğrayan hücre çekirdeği miktarının artması yoluyla traksiyonun sağlandığı sonucuna varmışlardır⁴.

Bir sonraki %10-20'lik uzama sırasında hiçbir patolojik değişiklik bulunamamıştır. Yeni miyofibril formasyonunun etkisiyle artmış miyogenezis meydana gelmiş ve daha fazla satellite hücre bulunmuştur⁵. Kas akomodasyonu, uzamada, predominant olarak hücre proliferasyonu ile olsa da dışarı çıkan kas hücrelerinin yeni sarkomerlerin toplanmasıyla oluştuğu saptanmıştır. Yeni kas dokusunun distraksiyon sırasındaki üretimi kasın tüm uzunluğu boyunca dağılmaktadır.¹

%20'den fazla olan uzama sırasında, osteotomi bölgesinde kas ve fasya, kasın boyutundan daha çok uzamaya meyillidir. Kas dokusunun histopatolojik değişiklikleri daha çok bu bölgede meydana gelir. Takip eden histolojik değişiklikler şu sırayı izler¹;

1-Değişik düzeyde kas fiber atrofisi, bazen normal alanın $\frac{3}{4}$ 'ünden fazla

2-Kas çekirdeğinin içinde bulunduğu ortama ayak uydurması

3-Endomyseal ve perimyseal fibrozisi takiben kas fiberlerinin kesintiye uğraması

4-Fibröz yada adipoz dokularla yer değiştirmesini takiben kas fiber nekrozu ile dejeneratif değişiklikler.^{1,2}

Neoanjiogenezis

Transvers distraksiyon sırasında, split fragmanın gerim vektörü yönünde uzanan yeni damarlanmalar gösterilmiştir. Bu yüzden transvers distraksiyon, dolaşım bozukluklarında neovaskularizasyon amacıyla da kullanılmaktadır. Yedinci günden itibaren, distraksiyonun büyüme alanı içinde iki tip kapiller ağı oluşmaya başlar. Bunlardan birincisi, geniş lümenli ve endotelinde kapakçıklar olan sinüzoidal kapiller ağı; ikincisi ise, dar lümenli ve endoteli devamlılık gösteren transport kapiller ağıdır. Yeni oluşan kapillerlerin büyümesi o denli aktiftir ki, distraksiyon hızını aşarlar ve vasküler endotelin luminal yüzünde kıvrımlar oluştururlar.^{2,3} Gerim stres etkisi altında oluşan ve oryantasyonu longitudinal olan bu neovaskularizasyon sadece kemikle sınırlı kalmayıp, yumuşak dokularda ve hatta canlı olmayan greft dokularında da izlenir. Ayrıca ciltte de distraksiyonun 20. gününden itibaren aktif bir anjiogenezis gözlenir.³ Neovaskularizasyon, osseoz rejenerasyonu formasyonu için gereklidir. Ancak bu prosesin moleküler mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir.⁵

Fasyalardaki değişiklikler

Distraksiyon sırasında fasyal fibroblast sentezi de artar. Köpekler üzerinde yapılan çalışmalarda, distraksiyonun yedinci gününde 1 cm³ fasyadaki fibroblast sayısının normalin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Aynı şekilde, hücreler arası bağlantılarda da artış saptanmıştır. Bu bağlantılar distraksiyonun 14. gününde normalin 100 katına, 56. gününde ise 200 katına ulaşmaktadır.³

Sinir dokusundaki değişiklikler

Tibial uzatma yapılan erişkin köpeklerle, büyüyen köpeklerin sinir dokuları karşılaştırıldığında da aynı büyüme bulguları saptanmıştır; bunlar mevcut sinirlerde interkalar büyüme ve yeni sinir fibrillerinin oluşmasıdır.³

Ciltteki değişiklikler

Distraksiyon ile cildin bazal hücrelerinin silindirik şekil alarak, hiperkromatik nükleuslarının distraksiyonun longitudinal aksına göre oryante oldukları ve bazal seviyede mitoz başladığı da çalışmalar sonucunda gösterilmiştir.³

Son zamanlardaki çalışmalar, kemik sentezi ve dönüşümü ile alakalı sitokinlerin artan sayısını göstermiştir. Transforming growth faktör betaların (TGF- β 1, - β 2, - β 3), kemik morfojenik proteinlerin (BMPler) ve insulin benzeri growth faktörün (IGF-2) işlevleri birbirleriyle karakterize ve ilişkidir.^{5,7}

Distraksiyon yapılan sıçan modellerinde, osteotomi sonrası 3. günde TGF- β 1 mRNA oranında 2,5 kat artış olduğu görülmüştür. Distraksiyonun erken safhası sırasında, TGF- β 1 mRNA çıkışı normal düzeyinden 3 kat fazladır ve distraksiyon periyodu boyunca yüksek düzeyde kalır.^{8,9} Konsolidasyon periyodunun 4. haftasının sonunda eski haline döner. İmmünohistokimyasal olarak lokalize TGF- β 1 proteini, latent periyot sırasında kırık hematoma içerisindeki inflamatuvar hücrelerdendir. Distraksiyon periyodunun erken safhası sırasında, fazla miktarda salınan TGF- β 1 proteinleri, osteotomi sahasında bulunan osteoblastlar, primitif mezenşimal hücreler, ekstrasellüler matriks ve konnektif dokular ile birlikte dir.^{7,9} Konsolidasyon safhasında, TGF-

β 1 immünboyaması ile distraksiyon alanın matriksi içindeki osteoblastlar, primer olarak tespit edilmiştir. 4 haftadan sonra eksternal fiksasyon periyodunda, TGF- β 1 salınımı yeniden yapılandırılmış kemik içerisinde osteoblastları engeller.^{10,11}

Sato ve arkadaşları (1999) sıçan uzun kemiklerinde distraksiyon osteogenezisi sırasında gen ekspresyonu üzerine yaptığı çalışmada, distraksiyonun mekanik gerilim stresinin, bone morfogenetik protein(BMP) transkripsiyonu üzerine etkisi olduğunu göstermişlerdir.¹² Rouch ve arkadaşlarının immünohistokimya kullanarak yaptıkları çalışmada, latent periyot sırasında tavşan tibiasında periosteal bölgede BMP-2, -4 ve -7 proteinlerini belirlemişlerdir.¹³ Distraksiyon periyodu boyunca immunolokalizasyon devam etmiştir. BMP'lerin Başarılı distraksiyon sırasında her ne kadar terapötik faydası gösterilse de bu processte merkez rol oynadığı belirlenmiştir.¹³

Pfeilshiffer ve arkadaşları (1999) sıçan femurunda büyüyen kemikteki insülin benzeri büyüme faktörü(IGF-1) ekspresyonunu araştıran çalışmalarında , kemik matriksinde IGF-1'in konsantrasyonundaki gelişimsel artışı göstermiştir.¹⁴ Distrakte kallusta IGF-1 ekspresyonunun zamana bağlı olarak ortaya çıktığı erken distraksiyon periyodu sırasında ve sonrasında distrakte kallus ve çevredeki kemikte IGF-1 düzeyindeki artışın ilk olarak serum IGF-1 düzeyindeki artışla ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Schumacher ve arkadaşları (1996) tavşan tibiasında yaptıkları çalışmada, periosteal IGF-1 artışının, sadece aktif kemik uzatılması sırasında olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁵ IGF-1 ekspresyonunda azalma ise distraksiyondan ve konsolidasyon

periodundan 20 gün sonra olmaktadır. Bu bilgiler ışığında IGF-1'in erken distraksiyon osteogenezisi sırasında önemli rol oynadığı düşünülmektedir.¹⁶

Yakın zamanda, distraksiyon sırasında IGF-1'in etkisi üzerine birkaç terapötik çalışma yapılmıştır. Stewart ve arkadaşları (1999) tavşan modellerine mandibular distraksiyon osteogenezisi sırasında eksojenöz IGF-1 uygulanmış ve distraksiyon sırasında mineral apozisyonda artış olduğunu gözlemişlerdir.^{16,17}

Farhadieh ve arkadaşları (1999) koyun mandibular distraksiyonu üzerinde yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, fibroblast büyüme faktörü(FGF-2) protein ekspresyonunun distraksiyonun tüm aşamalarında meydana geldiğini göstermiştir.¹⁷ Hayvanlarda, yüksek miktarda yapılan distraksiyonda (günde 4mm) FGF-2 boyamalarında artış görülmüştür. Okazaki ve arkadaşları (1999), tavşan modelleri kullanılarak yapılan uzun kemik distraksiyonunda distrakte kallusun kemik formasyonu üzerine yaptığı etkiyi araştıran çalışmasında, distraksiyon periyodunun sonunda rekombine insan (rh)FGF-2(200Pg) 'ın enjeksiyonunu yapmışlar ve rhFGF-2 enjeksiyonunun, konsolidasyon periyodundaki rejenerasyon sırasında kemik mineral içeriğini arttırdığını göstermişlerdir.¹⁸

Peki hayvan modelleri insan fizyolojisine ne kadar uyumludur? İnsan ve hayvanın kraniyofasiyal karakteristiklerinde belirgin farklılıklar varken, moleküler spesifikasyon ve embriyolojik kranial yapılarda müthiş bir benzerlik olduğu Shneider ve arkadaşlarının (1999) yaptığı çalışmada gösterilmiştir.¹⁹ Novel rekombinant proteinlerin, gen transfer tekniklerinin, minimal invaziv uygula-

maların, multiplanar distraksiyon cihazlarının ve objektif sonuçlarının tanımlanmasındaki gelişmeler, kraniofasiyal distraksiyonu, distraksiyon ve konsolidasyon periyodunun süresini azaltarak, komplikasyonları en aza indirerek yapılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- 1-Bouletreau PJ, Warren SM, Longaker MT. The molecular biology of distraction osteogenesis. *J. Cranio-Maxillofac Surg* 2002; 30:1-11
- 2-Özeç İ. Lokal Olarak Uygulanan Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein -2'nin Distraksiyon Osteogenezisi Üzerine Etkisinin Deneysel Olarak İncelenmesi. TC. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi A.B.D. Doktora tezi,2002
- 3- Özdemir H, Akyıldız FF. Kemik defektleri ve deformitelerinin giderilmesinde sirküler eksternal fiksatorlerin yeri ve kullanım prensipleri *Acta Orthop Traumatol Turc* 2000;34:434-43
- 4-McNamara JA, Trotman CA. Distraction Osteogenesis And Tissue Engineering *March* 1997:12-30
- 5-Cillo JE, Gassner R, Koepsel RR, Buckley MJ. Growth factor and cytokine gene expression in mechanically strained human osteoblast-like cells: Implications for distraction osteogenesis *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:147-54
- 6-Swennen G, Schliephake H, Demof R, Schierle H, Malevez C. Craniofacial distraction osteogenesis: a review of the literature Part 1 : clinical studies. *Int j Oral Maxillofac Surg* 2001; 30:89-103
- 7-Hock JM, Canalis E. Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication but not differentiated function of osteoblasts. *Endocrinology* 1994; 134: 1423-8.
- 8- Rydzial S, Shaikh S, Canalis E. Platelet-derived growth factor-AA and -BB (PDGF-AA and -BB) enhance the synthesis of PDGF-AA in bone cell cultures. *Endocrinology* 1994;134: 2441- 546.
- 9-Mitlaak BH, Finkelman RD, Hook EL, Martin B, Simith T, D'Andrea M, Anthonylades HN, Lynch SE. The effect of systemically administered PDGF-BB on the rodent skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11: 238-47.
- 10-Rutterford RB, Ryan ME, Kennedy JE, Tucker MM, Charette MF. Platelet-derived growth factor and dexamethasone combined with a collagen matrix induce regeneration of the periodontium in monkeys. *J Clin Periodontol* 1993;20: 537-44.
- 11-Critchlow MA, Bland YS, Ashhurst DE. The effect of exogenous transforming growth factor-beta 2 on healing fractures in the rabbit. *Bone* 1995;16: 521-7
- 12-Sato M, Ochi T, Nakase T, Hirota S, Kitamura Y, Nomura S, Yasui N. Mechanical tension-stress induces expression of bone morphogenetic protein (BMP)-2 and BMP-4, but not BMP-6, BMP-7, and GDF-5 mRNA, during distraction osteogenesis. *J Bone Miner Res* 1999;14:1084-95
- 13-Rauch F, Lauzier D, Travers R, Glorieux F, Hamdy R. Effects of locally applied transforming growth factor-beta 1 on distraction osteogenesis in a rabbit limb lengthening model. *Bone* 2000;26:619-24
- 14-Pfeilschifter J, Erdmann J, Storch S, Ziegler R, Weinreb M. Changes in the concentration of insulin-like growth factor and transforming growth factor beta1 in rat femoral bone during growth. *Calcif Tissue Int* 1999; 64:78-82
- 15- Schumacher B, Albrechtsen J, Keller J, Flyvbjerg A, Hvid I. Periosteal insulin-like growth factor I and bone formation. Changes during tibial lengthening in rabbits. *Acta Orthop Scand* 1996;67: 237-41
- 16- Stewart KJ, Weyand B, Van't Hof RJ, White SA, Lvo. GO, Ma.Ulli N, Poole MD. A quantitative analysis of the effect of insulin-like growth factor-1 infusion during mandibular distraction osteogenesis in rabbits. *Br J Plast Surg* 1999;52:343-50
- 17-Farhadieh RD, Dickinson R, Yu Y, Gianoutsos MP, Walsh WR. The role of transforming growth factor-beta, insulin-like growth factor I, and basic fibroblast growth factor in distraction osteogenesis of the mandible. *J Craniofac Surg* 1999;10:80-6

- 18-Okazaki H, Kurokawa T, Nakamura K, Matsushita T, Mamada K, Kawaguchi H. Stimulation of bone formation by recombinant fibroblast growth factor-2 in callotasis bone lengthening of rabbits. Calcif Tissue Int 1999;64:542-6
- 19-Schneider RA, Hu D, Helms JA. From head to toe: conservation of molecular signals regulating limb and craniofacial morphogenesis. Cell Tissue Res 1999;296:103-10

Yazışma Adresi:

Dt.Sinem Gümgüm

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
A.D.Ç.H.ve Cerrahisi AD.

8.cadde 82. sokak 06510

Emek/ANKARA

Tel: 0-312-2126220/322

Faks: 0-312-2239226

e-mail: sgumgum@gazi.edu.tr