

Statinlerin Pleiotropik Etkileri ve Diş Hekimliği

Pleiotropic Effects of Statins and Dentistry: Review

Yrd.Doç.Dr. İlker ÖZEÇ^a

^aAğız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Sivas

Geliş Tarihi/Received: 23.01.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Yrd.Doç.Dr. İlker ÖZEÇ
Cumhuriyet Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD, Sivas,
TÜRKİYE/TURKEY
iozec@cumhuriyet.edu.tr

ÖZET Statinler olarak isimlendirilen 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A redüktaz enzimi inhibitörlerinin kolesterol seviyesini düşüren, kolesterol seviyesi yüksek olan hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini azaltan ilaçlar olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. Bir ilacın özellikle geliştirildiği etki dışında gösterdiği etkiye “pleiotropik etki” denilmektedir. Bu etkiler ilacın primer etki mekanizması ile ilgili olarak ortaya çıkabileceği gibi, primer etki mekanizmasından bağımsız olarak da görülebilmektedir. Statinlerin pleiotropik etkileri olarak koroner arter hastalığı azaltma, ateroskleroza azaltma, platelet agregasyon ve trombüs birikimini azaltma, anjiyogenezisi artırma, inflamasyonu azaltma, hücre proliferasyonunu azaltma, T-lenfosit aktivasyonunu azaltma ve kemik formasyonunda artış sağlama sayılabilir. Statinlerin pleiotropik etkilerinden, kemik anabolik etki ve antiinflamatuvar etki diş hekimliğinde kullanılacak olan pleiotropik etkilerdir. Statinlerin pleiotropik etkileri kullanılarak yapılan çalışmaların amaçları; fraktür iyileşme oranını artırmak, kritik boyuttaki kemik defektlerinin iyileşmesini sağlamak, kemik augmentasyonu yapmak, diş çekimi sonrası alveol kret yüksekliğini korumak, distraksiyon osteogenezisi prosedüründe kemik oluşumunu hızlandırmak, dental implant başarısını artırmak, periodontal hastalıkları tedavi etmek olarak sayılabilir. Eğer gelecekte statinlerin pleiotropik etkilerinin klinik kullanımı sağlanabilirse, bu ilaçlar dental problemlerin tedavisinde de kullanılacaktır. Statinlerin pleiotropik etkilerine bağlı olarak klinik uygulamalarının sağlanabilmesi için çalışmalar devam etmekte, yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar umut vermektedir. Statinlerin pleiotropik etkilerinin anlaşılması bu ilaçların diş hekimliğinde de kullanımı için önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hidroksimetilglutaril-CoA redüktaz inhibitörleri; anabolik ajanlar; antiinflamatuvar ajanlar

ABSTRACT The 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, named statins, are well-established cholesterol-lowering drugs able to reduce cardiovascular risk in hypercholesterolemic patients. Pleiotropic effects of a drug are actions other than those for which the agent was specifically developed. These effects may be related or unrelated to the primary mechanism of action of the drug. Pleiotropic effects of statins include decrease in coronary artery disease, decrease in atherosclerosis, decrease in platelet aggregation and thrombus deposition, increase in angiogenesis, decrease in inflammation, decrease in cell proliferation, decrease in T-lymphocyte activation and increase in bone formation. Bone anabolic effect and the anti-inflammatory effect are among the pleiotropic effects which can be used in dentistry. Aims of the studies on statins pleiotropic effects can be ranged as; enhancing fracture healing, enhancing critical sized bone defect healing, establishing bone augmentation, alveolar crest preservation after tooth extraction, enhancing bone regeneration at distraction osteogenesis procedure, increasing success rate of dental implants, treatment of periodontal diseases. If clinical usage of statins pleiotropic effects can be supplied in the future, these drugs also will take part in the treatments of dental problems. Studies are going on for to supply clinical usage of statins based on their pleiotropic effects and the realized in vivo and in vitro studies show some promise. Understanding the pleiotropic effects of statins is important to provide their use in dentistry.

Key Words: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; anabolic agents; antiinflammatory agents

STATİNLER VE PLEİOTROPİK ETKİLERİ

Statınler günümüzde kardiyovasküler hastalıkların tedavisi ve korunmasında yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biridir ve miyokard infarktüsü (Mİ) riskini azalttığı gösterilmiştir. Statınler, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-KoA) redüktaz enziminin inhibitörüdür ve HMG-KoA'nın mevalonata dönüşmesini bloke ederek kolesterol oluşumunu engellemektedir. Statınlerin sistemik kullanımında en çok bilinen yan etkiler karaciğer ve kaslar üzerinedir. Kullanıldıkları doza bağlı olarak karaciğer enzimlerinin yükselmesine neden olabilmektedir. Statınlerin çok nadir görülen fakat hayati tehlike oluşturabilen diğer bir yan etkisi, ciddi bir kas reaksiyonu olan rabdomiyolizdir. Oldukça nadir (%0,08) görülen bu yan etki, çoğunlukla yüksek dozlarda ortaya çıkmaktadır.^{1,2}

Statınler doğal ve sentetik olarak elde edilenler olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır. Lovastatin, simvastatin, pravastatin ve mevastatin doğal olarak bulunan bileşikler olarak sayılırken, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin ve pitavastatin ise sentetik olarak elde edilen bileşikler sınıfındadır. Statınlerin yapısal farklılıklarına bağlı olarak, ilacın lipofilitesi, yarılanma ömrü ve etki değeri değişmektedir. Lipofilite ve hidrofilitate, statınlerin hücre membranını geçebilme potansiyellerini etkileyen özelliklerdir. Simvastatin ve atorvastatin gibi lipofilik statınler kolayca hücre membranını geçerek hücre içerisine girebilirken, pravastatin ve rosuvastatin gibi hidrofilik statınler karaciğer hücresine girebilmek için özel taşıma mekanizmalarına ihtiyaç duymaktadır.^{3,4}

Bir ilacın özellikle geliştirildiği etki dışında gösterdiği etkiye "pleiotropik etki" denilmektedir. Bu etkiler ilacın primer etki mekanizmasına bağlı görülebileceği gibi, primer etki mekanizmasından bağımsız olarak da oluşabilmektedir. Pleiotropik etkiler genellikle ilacın geliştirilmesi sırasında oluşması beklenen etkiler değildir.⁵ Statınlerin çeşitli pleiotropik etkileri bulunmaktadır. Koroner arter hastalığını azaltma, ateroskleroz oluşumunu azaltma, platelet agregasyonu ve trombus oluşumunu azaltma, anjiyogenezisi artırma,

inflamasyonu azaltma, hücre proliferasyonunu azaltma, T-lenfosit aktivasyonunu azaltma, kemik formasyonunu artırma bu pleiotropik etkiler arasındadır.^{6,7} Kemik anabolik etki ve antiinflamatuvar etki, statınlerin dış hekimliği kliniğinde kullanılması muhtemel olan pleiotropik etkileridir. Özellikle ağız, diş, çene hastalıkları ve cerrahisi ve periodontoloji alanlarında statınlerin bu pleiotropik etkilerinin kullanılma ihtimali bulunmaktadır.

STATİNLER VE AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ

Kemik iyileşmesinde birçok molekül yer almaktadır. Bu moleküller arasında ise özellikle kemik morfogenetik proteinler önemli bir rol oynamakta ve bu proteinler osteoblast farklılaşmasını artırarak yeni kemik formasyonu indüksiyonu yapmaktadır. Kemik morfogenetik proteinler arasında kemik morfogenetik protein-2, osteoindüktif etkisi en fazla olan moleküldür.⁸ Statınlerin anabolik etkisi ilk olarak Mundy ve ark.nın yaptıkları çalışma ile ortaya konulmuştur.⁹ Bu çalışmada oral olarak ratlarda statin kullanılmış ve süngerimsi kemik hacminde artış olduğu belirlenmiştir. Aynı çalışmada, rat kalvaryası üzerine subkütanöz olarak enjekte edilen statinin kemik kalınlığında artışa neden olduğu da gösterilmiştir. Statınlerin bu anabolik etkiyi, osteoblastlardan kemik morfogenetik protein-2 salınımını artırarak gösterdiği ve bu etkinin statin dozuna bağlı olarak arttığı yapılan çalışmalarla tespit edilmiştir.^{10,11} Statınler kemik morfogenetik protein-2 salınımını artırmakla birlikte, kemik iyileşmesinde rolü bulunan vasküler endotelial büyüme faktörü, sialoprotein, osteokalsin ve Tip 1 kollajen gibi hücre harici matriks proteinlerin oluşumlarını da artırmaktadır.¹¹⁻¹⁵ Statınlerin in vivo ve in vitro olarak kemik formasyonunu arttırdığı birçok çalışma ile ispatlanmıştır.

Statınlerin anabolik etkisi ile ilgili yapılan çalışmalardan bir kısmı, statin grubu ilaç kullanan bireylerde retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Bu bireylerin kemik dansitelerinin incelenmesi ve fraktür oluşum oranlarının belirlenmesi üzerine araştırmalar yapılmış, fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.¹⁶⁻²² Oral statin tedavisi gören kolesterol seviyesi yüksek olan hastalarda, statin tedavisinin

kemik mineral dansitesi üzerinde faydalı etkilerinin olduğunu, hatta fraktür oluşma riskini azalttığını söyleyen çalışmalar bulunduğu gibi, bazı çalışmalarda statin tedavisinin hastaları postmenopozal kemik kaybından korumadığı ve fraktür oluşma oranını azaltmadığı tespit edilmiştir.¹⁶⁻²²

Statinlerin anabolik etkisini göstermek için kritik boyuttaki kemik defektine çeşitli yöntemlerle statin uygulanmıştır.²³⁻²⁷ Kemik defekti iyileşmesi hem anabolik hem de katabolik mekanizmaları ihtiva etmektedir. Teorik olarak, anabolik etkiyi artırarak ve katabolik etkiyi azaltarak veya her ikisini aynı anda gerçekleştirerek oluşan tamir dokusunun miktarını artırmak mümkündür. Simvastatin, kemik morfogenetik protein-2 indüksiyonu yaparak anabolik etki, osteoklast fonksiyon inhibisyonu ile de antikatabolik etki oluşturmaktadır.²³ Wong ve ark. yaptıkları çalışmada, tavşan pariyetal kemiğinde oluşturdukları kritik boyutta defekte kollajen taşıyıcı kullanarak simvastatin uygulamışlar ve deney grubunda kontrol grubuna göre %308 oranında daha fazla yeni kemik oluştuğunu tespit etmişlerdir.²⁴ Bizim yaptığımız çalışmada ise rat mandibula angulus bölgesine kritik boyutta kemik defektine kollajen taşıyıcı kullanılarak simvastatin uygulanmış ve kontrol grubuna göre deney grubunda defekt dansitesinin %240 daha fazla olduğu belirlenmiştir.²⁵ Junqueira ve ark., ovarektomize ettikleri ratların mandibularlarında kemik defekti oluşturmuş ve defekt üzerini membran ile kapatmışlardır.²⁶ Bu çalışmada, ratlara oral olarak simvastatin verilmiş ve deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla kemik oluştuğu gösterilmiştir. Wu ve ark., diş çekimi sonrası çekim socketine simvastatin uygulamış ve deney grubunda kontrol grubuna göre daha fazla oranda ve daha kaliteli kemik oluştuğunu göstermişlerdir.²⁷

Sağlam kemiğe yapılan statin uygulamalarının da de kemik kalınlığında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Lee ve ark., sağlam kemik yüzeyine simvastatin enjekte etmiş ve bu uygulamanın alveolar kemiğin ince olduğu bölgelerde kemik oluşumunu başlatmak ve geleneksel kemik augmentasyon prosedürlerinden sonra kemik formasyonunu artırmak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir.²⁸ Jinjo ve

ark., atelokollajen alfa trikalsiyum fosfat kompozitleri taşıyıcı olarak kullanıp fluvastatini subkütanöz olarak rat kalvaryal periostunun üzerine uygulayarak vertikal kemik augmentasyonu oluşumunu değerlendirmiş ve fluvastatinin düşük dozda kemikte %66,7 oranında artışa neden olduğunu göstermişlerdir.²⁹

Fraktür iyileşmesi üzerine yapılan çalışmalarda ise ya deneysel olarak fraktür oluşturulup çeşitli doz ve uygulama yöntemleri ile fraktür iyileşmesi değerlendirilmiş ya da insanlarda oluşan fraktürlerde sistemik simvastatin kullanımının etkisi değerlendirilmiştir. Statinlerin lokal uygulamalarda fraktür iyileşmesine pozitif etkilerinin olduğu gösterilirken, insanlarda fraktür iyileşmesi üzerine yapılan çalışmada, günlük 20 mg/kg dozda statin kullanımının fraktür iyileşme oranını etkilemediği görülmüştür.³⁰⁻³² Pauly ve ark. yaptıkları çalışmada, simvastatin kaplı titanyum kirşner çivisi kullanarak kapalı tibia kırığını stabilize etmiş ve simvastatin dozuna bağlı olarak fraktür iyileşmesinin arttığını belirlemişlerdir.³³

Distraksiyon osteogenezis prosedüründe iyileşme fraktür iyileşmesine çok benzemektedir. Yaptığımız çalışmada, koyun mandibulasına distraksiyon osteogenezisi uygulanmış ve distraksiyon aralığına kollajen taşıyıcı ile simvastatin yerleştirilmiştir. Çalışma sonucunda lokal olarak uygulanan simvastatinin sistemik olarak uygulanana göre daha etkili olduğu, her iki uygulamada da, sınırlı düzeyde de olsa distraksiyon aralığında oluşan rejenere kemik miktarının arttığı görülmüştür.³⁴

Dental implant başarısını artırmak amacıyla yapılan çalışmalarda statinler de kullanılmıştır. Lokal veya sistemik olarak yapılan uygulamalar sonucunda implant etrafında medullar kemik formasyonunda artış görülmüş ve statinlerin osteointegrasyon üzerinde pozitif etkisinin olduğu söylenmiştir.³⁵⁻³⁷ Du ve ark. osteoporoz mevcudiyetinde uygulanan implantın başarısını artırabilmek için oral simvastatin uygulamış ve bu uygulamanın osteoporoz mevcudiyetinde implantların osteointegrasyonunu belirgin şekilde artırdığını göstermişlerdir.³⁸

STATİNLER VE PERİODONTOLOJİ

Periodontal sorunlarda oluşan inflamasyon ve buna bağlı kemikte rezorbsiyon diş kaybına neden olmaktadır. Statinlerin hem sistemik hem de topikal uygulamalarında antiinflamatuvar etki gösterdiği bilinmektedir.³⁹⁻⁴¹ Periodontoloji alanında yapılan çalışmalarda da statinlerin temel olarak antiinflamatuar pleiotropik etkisinden yararlanılmıştır.

Kolesterol yüksekliği tedavisi için statin kullanan bireylerde periodontal sorun ve diş kaybı oranı üzerine çalışmalar yapılmış, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Cunha-Cruz ve ark. sistemik statin kullanımının kronik periodontitis hastalarındaki diş kayıp oranını azalttığını belirlerken, Saver ve ark., statin kullanımının bu hastalarda diş kaybını azaltma veya artırma yönünde bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir.^{42,43} Sistemik statin kullanan bireylerde periodontal sorun oranının belirlenmesi üzerine yapılan çalışmada ise simvastatin kullanan bireylerde patolojik periodontal cep görülme oranının %37 daha az olduğu belirlenmiştir.⁴⁴

Periodontal hastalıklarda simvastatinin inflamatuvar reaksiyonu belirgin olarak inhibe ettiği belirlenmiş ve periodontal soruna bağlı olarak oluşan kemik defektleri statin kullanılarak tedavi edilmeye çalışılmıştır. Sakoda ve ark., insan oral epitel hücreleri üzerinde simvastatinin antiinflamatuvar etkisi olabileceğini göstermiştir.⁴⁵ Yazawa ve ark., simvastatinin insan periodontal ligament hücrelerinin proliferasyonu ve osteoblastik farklılaşma üzerinde pozitif etki gösterdiğini belirlemiş, simvastatinin periodontal rejeneratif tedavide kullanılabilir potansiyel bir ilaç olduğunu söylemişlerdir.⁴⁶ Lokal simvastatin uygulamasının periodontal hastalıklarda periodontal ataşman ve alveolar kemik kaybı üzerinde koruyucu etkisinin olduğu, periodontal probleme bağlı olarak kemik kaybı oluşan bölgede kemik kalınlığını artırdığı ve apikal periodontitisin ilerlemesini baskıladığı tespit edilmiştir.⁴⁷⁻⁵⁰ Seto ve ark., ratlarda deneysel periodontitis oluşturmuş ve bölgeye simvastatin enjekte etmişlerdir.⁵¹ Yapılan mikrotomografik değerlendirme sonucunda, simvastatin tedavisi uygulanan grupta kemik yüksekliğinde %46'lık bir geriye dönüş olduğu belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarla,

periodontal hastalık görülme oranı ve görülme şiddeti daha fazla olan diyabet hastalarında, statinlerin hipergliseminin artırdığı inflamatuvar yanıtı baskılayıcı kapasitesine sahip olduğu, ayrıca siklosporin A kullanımına bağlı olarak oluşan alveolar kemik kaybının eş zamanlı olarak simvastatinin kullanımı ile azaltılabileceği tespit edilmiştir.^{52,53}

STATİNLER VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Günümüzde diş hekimliğinde yapılan çalışmaların en önemli amaçlarından biri, diş rejenerasyonunun sağlanması ve kaybedilen diş yerine bireye yeni bir diş kazandırılmasıdır. Farklılaşmanın pahalı ve ulaştırılması zor olan büyüme faktörleri yerine, daha ucuz ve ulaştırılması kolay olan materyaller ile yapılabilmesi büyük önem taşımaktadır. Bundan dolayı statinlerin farklılaşma üzerindeki etkileri incelenmiştir. Okamoto ve ark. simvastatinin pulpa hücrelerinin farklılaşması üzerine etkisini araştırmış ve simvastatin uygulamasının mineralize doku formasyonunu artırdığını yaptıkları in vitro çalışma ile göstermiştir.⁵⁴ Liu ve ark. yaşlanmış ratların kemik iliği stromal hücrelerinin farklılaşması üzerine simvastatinin etkisini in vitro olarak incelemiş, sonuç olarak simvastatinin adipositik farklılaşmayı inhibe ettiği ve osteoblastik farklılaşma üzerinde az da olsa etkisi olduğunu belirlemiştir.⁵⁵ Kupcsik ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise statinlerin mezenşimal kök hücreleri osteoblasta dönüştürme yeteneğinin olmadığı görülmüştür.⁵⁶ Yukarıda söz edilen çalışmalar, statinlerin kök hücrelerin özellikle osteoblasta farklılaşmasında etkisinin olup olmadığının başka çalışmalarla da değerlendirilmesinin gerekli olduğunu göstermektedir.

Ektopik kemik rejenerasyonu ile kemik elde edilerek bu kemiğin greft olarak kullanılması, üzerinde çalışılan bir konudur.⁵⁷ Kas içerisine implante edilen dış kaynaklı kemik morfogenetik proteini iki ektopik kemik formasyonu oluşturabilmektedir. Bu kemik oluşumunda, hem implante edilen farklılaşma faktörünün hem de bu faktörün salınımını sağladığı iç kaynaklı kemik morfogenetik proteini-2'nin etkisi bulunmaktadır.⁵⁸ Statinler, iç kaynaklı kemik morfogenetik proteini-2 salınımını artırmaktadır. Buna dayanarak Sugiyama ve ark. intra-

musküler olarak rekombinant kemik morfojenetik proteini-2 implantasyonu sonrasında ratlara subkütanöz olarak statin uygulamış ve bu uygulamanın ektojik kemik oluşumunu artırdığını tespit etmişlerdir.⁵⁹

STATİNLERİN UYGULAMA YOLLARI

Statinler yapılan çalışmalarda lokal veya sistemik olarak kullanılmış ve lokal uygulamanın sistemik uygulamaya göre daha etkili olduğu görülmüştür. Günümüzde statinler kolesterol yüksekliği tedavisi için sistemik olarak kullanılmaktadır. Statinlerin kemik anabolik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda, kolesterol düşürücü etkilerin görüldüğü dozlarda oral olarak kullanımının kemik formasyonunu artırmadığı tespit edilmiştir.⁶⁰ Statinlerin kemik anabolik etkisini gösterebilmesi için dokuda belirli bir miktara ulaşması gerekmektedir. Sistemik kullanımda ilaç karaciğerden geçerken ilk geçiş metabolik etkisine maruz kalmasından dolayı kemikte istenilen miktara ulaşmamaktadır.^{61,62} Kemik oluşumunu sağlamak veya artırmak amacıyla deney hayvanlarında defekt, fraktür veya sağlam kemik yüzeyine yapılan uygulamalarda bir hafta arayla 0.5 mg dozda yapılan üç uygulama, bölgede ilaç konsantrasyonunun yüksek tutulabilmesi ve ilacın varlık süresinin artırılabilmesi için önerilmiştir.⁶³

Statinlerin lokal olarak uygulanmasının, sistemik yan etkilerinin önlenmesi ve ilaç dozunun daha etkin olarak ayarlanması gibi avantajları bulunmaktadır. Statinler lokal olarak uygulama yapılan çalışmalarda ya taşıyıcı ile birlikte implante edilmiş ya da bölgeye enjekte edilerek uygulanmıştır. Enjeksiyon yöntemi de çalışmalarda farklı yöntemler ile gerçekleştirilmiştir. Bazı araştırmacılar statinleri defekt veya fraktür bölgesine enjekte ederken, bazıları ise özellikle kemik dokusunu gözetmeden, örneğin; transdermal olarak peritondan uygulamışlardır. Gutierrez ve ark.nın yaptıkları çalışma, transdermal uygulamanın oral kullanıma göre dolaşımdaki statin konsantrasyonu ve statin varlık süresi açısından daha etkili olduğunu göstermiştir.⁶¹ Statinler osteoindüktif etkilerini doza bağımlı olarak göstermektedir.⁹ Defekt bölgesine yapılan uygulamalarda bölgede statin konsantrasyonu daha yüksek oranda bulunurken, diğer

uygulamalarda konsantrasyon daha düşük olmaktadır. Bundan dolayı defekt bölgesine yapılan uygulamalar daha etkilidir. Defekt gözetmeksizin yapılan transdermal uygulamada ise statinlerin karaciğerden ilk geçiş etkisine uğramaması, uygulanan statin miktarının korunmasını sağlamakta ve oral kullanımdan daha fazla etki göstermesine neden olmaktadır.

Garret ve ark., klinikte statinlerin etkili olarak kullanılabilmesi için tek doz lokal enjeksiyon yöntemi ile uygulanması gerektiğini ve enjekte edilebilen taşıyıcı ile birlikte uygulamanın yapılabileceğini bildirmişlerdir.⁶⁴ Bu amaçla taşıyıcı olarak nanopartikülleri kullanmış ve statinin kontrollü salınımının fraktür iyileşmesini hem iyileşme hızı hem de dayanıklılık açısından etkin şekilde artırdığını göstermişlerdir. Statinlerin pleiotropik etkilerinden yararlanmak için en çok lokal uygulama yöntemleri kullanılmaktadır, bu yöntemler arasında da taşıyıcı ile yapılan uygulamaların daha etkili olduğu düşünülmektedir.

Statinlerin pleiotropik etkileri arasında antiinflamatuvar etki bulunmasına rağmen, yüksek dozlarda lokal statin kullanımı inflamasyon ve ödem oluşmasına neden olmaktadır. Bu durum bir çelişki oluşturmaktadır, statinlerin antiinflamatuvar etkisi bulunmasına rağmen özellikle yüksek dozlarda neden inflamasyona ve ödeme yol açtığı henüz bilinmemektedir. Bu çelişkinin açıklığa kavuşturulabilmesi için çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Üç farklı dozun (2,5 mg, 5 mg ve 7,5 mg) lokal olarak kemik defekt bölgesine uygulanması ile yaptığımız doz çalışmada, uygulanan simvastatin miktarı ile artan bir inflamasyon ve ödem oluştuğu görülmüş ve bu sonucun diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edilmiştir.⁶⁵ Stein ve ark., en uygun doz miktarını tespit etmek için lokal olarak çeşitli dozlarda simvastatin uygulamış ve 0,5 mg simvastatin uygulamasının maksimum kemik osteoindüktif etki gösterirken minimal inflamasyon oluşturduğunu belirlemişlerdir.⁶⁶ Nyan ve ark., simvastatinin lokal uygulanmasında dereceli salınımının maksimum kemik rejenerasyonu ile birlikte minimum inflamasyon oluşumu için gerekli olduğunu düşünmüş ve bunu sağlamak amacıyla simvastatini osteoindüktif bir materyal olan alfa trikalsiyum fosfat ile

birleştirerek kalvarial defektlere uygulamışlardır.⁶⁷ Çalışma sonucunda 0,1 mg simvastatinin alfa trikalsiyum fosfat ile birlikte uygulanmasında inflamasyon oluşturmadan maksimum kemik rejenerasyonu stimülasyonu sağladığı tespit edilmiştir. Simvastatinin taşıyıcı ile birlikte uygulanması 0,5 mg dozdan daha düşük simvastatin dozu ile 0,5 mg uygulamaya benzer etkinin elde edilmesini sağlamıştır.

SONUÇ

Statinlerin pleiotropik etkilerine bağlı olarak klinik kullanımlarının sağlanabilmesi için çalışmalar devam etmektedir ve yapılan in vivo ve in vitro çar-

lışmalar statinlerin klinik kullanımı için umut vadedmektedir. Eğer gelecekte statinlerin pleiotropik etkilerinin klinik kullanımı sağlanabilirse, statinler diş hekimliğinde de birçok kullanım alanı bulacaktır. Bu kullanım alanları arasında travma veya patolojilere bağlı oluşan kemik defektlerinin iyileştirilmesi, kemik grefti kullanım ihtiyacının azaltılması, maksillofasiyal bölgede oluşan fraktürlerin tedavisi, dental implant öncesi alveolar kretin korunması ve alveolar kretin implant için yeterli hale getirilmesi, dental implant başarısının artırılması, periodontal problemlerde periodontal hastalıkların tedavisi ve periodontal probleme bağlı olarak oluşan defektlerin tedavisi sayılabilir.

KAYNAKLAR

- Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM, Timbie JW, Vijan S. Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2010;152(2):69-77.
- Garrett IR, Mundy GR. The role of statins as potential targets for bone formation. *Arthritis Res* 2002;4(4):237-40.
- Corsini A, Bellosa S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84(3):413-28.
- Istvan SL, Deisenhofer J. Structural mechanisms for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 2001;292(5519):1160-64.
- Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004;15;109(23):39-43.
- Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006;12(2):85-101
- Başkurt M, Ökçün B, Ersanlı M. [Pleiotropic effects of statins]. *J Int Med Sci* 2006;2(7):66-72.
- Özeç İ, Yeler H. [Bone morphogenetic proteins and osteoinduction]. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2003;6(1):31-6
- Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286(5446):1946-49.
- Hatano H, Maruo A, Bolander ME, Sarkar G. Statin stimulates bone morphogenetic protein-2, aggrecan, and type 2 collagen gene expression and proteoglycan synthesis in rat chondrocytes. *J Orthop Sci* 2003;8(6):842-8.
- Sugiyama M, Kodama T, Konishi K, Abe K, Asami S, Oikawa S. Compactin and simvastatin, but not pravastatin, induce bone morphogenetic protein-2 in human osteosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;271(3):688-92.
- Maeda T, Kawane T, Horiuchi N. Statins augment vascular endothelial growth factor expression in osteoblastic cells via inhibition of protein prenylation. *Endocrinology* 2003;144(2):681-92.
- Ruiz-Gaspa S, Nogues X, Enjuanes A, Monllau JC, Blanch J, Carreras R, et al. Simvastatin and atorvastatin enhance gene expression of collagen type 1 and osteocalcin in primary human osteoblasts and MG-63 cultures. *J Cell Biochem* 2007;101(6):1430-8.
- Maeda T, Matsunuma A, Kawane T, Horiuchi N. Simvastatin promotes osteoblast differentiation and mineralization in MC3T3-E1 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(3):874-7
- Song C, Guo Z, Ma Q, Chen Z, Liu Z, Jia H, Dang G. Simvastatin induces osteoblastic differentiation and inhibits adipocytic differentiation in mouse bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;308(3):458-62.
- Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355(9222):2218-9.
- Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, Pacini S, Campagna MS, Franci MB, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003;32(4):427-33.
- Chuengsamarn S, Rattanamongkoulgul S, Suwanwalaikorn S, Wattanasirichaigoon S, Kaufman L. Effects of statins vs. non-statin lipid-lowering therapy on bone formation and bone mineral density biomarkers in patients with hyperlipidemia. *Bone* 2010;46(4):1011-5.
- Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older women. *Lancet* 2000;355(9222):2185-8.
- Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, et al. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomized controlled trial in postmenopausal osteopenic women. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):737-44.
- Reid IR, Hague W, Emberson J, Baker J, Tonkin A, Hunt D, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomised controlled trial. Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease. *Lancet* 2001;357(9255):509-12.
- Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, Black DM, Cauley JA, Ensrud KE, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164(2):146-52.

23. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ogino Y, Wada H, Atsuta I, et al. Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107(3):336-42.
24. Wong RW, Rabie AB. Statin collagen grafts used to repair defects in the parietal bone of rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(4):244-8.
25. Ozeç I, Kiliç E, Gümüş C, Göze F. Effect of local simvastatin application on mandibular defects. *J Craniofac Surg* 2007;18(3):546-50.
26. Junqueira JC, Mancini MN, Carvalho YR, Anbinder AL, Balducci I, Rocha RF. Effects of simvastatin on bone regeneration in the mandibles of ovariectomized rats and on blood cholesterol levels. *J Oral Sci* 2002;44(3-4):117-24.
27. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H. The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37(2):170-6.
28. Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME, et al. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation in vivo. *Biomaterials* 2008;29(12):1940-9.
29. Jinno Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Tsukiyama Y, Koyano K. Vertical bone augmentation with fluvastatin in an injectable delivery system: a rat study. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(8):756-60.
30. Skoglund B, Aspenberg P. Locally applied Simvastatin improves fracture healing in mice. *BMC Musculoskelet Disord* 2007;8:98.
31. Patil S, Holt G, Raby N, McLellan AR, Smith K, O'Kane S, et al. Prospective, double blind, randomized, controlled trial of simvastatin in human fracture healing. *J Orthop Res* 2009;27(3):281-5.
32. Gutierrez GE, Edwards JR, Garrett IR, Nyman JS, McCluskey B, Rossini G, et al. Transdermal lovastatin enhances fracture repair in rats. *J Bone Miner Res* 2008;23(11):1722-30.
33. Pauly S, Luttosch F, Morawski M, Haas NP, Schmidmaier G, Wildemann B. Simvastatin locally applied from a biodegradable coating of osteosynthetic implants improves fracture healing comparable to BMP-2 application. *Bone* 2009;45(3):505-11.
34. Kiliç E, Ozeç I, Yeler H, Korkmaz A, Ayas B, Gümüş C. Effects of simvastatin on mandibular distraction osteogenesis. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(11):2233-8.
35. Ayukawa Y, Okamura A, Koyano K. Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. *Clin Oral Implants Res* 2004;15(3):346-50.
36. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19(6):600-5.
37. Monjo M, Rubert M, Wohlfahrt JC, Rønold HJ, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. In vivo performance of absorbable collagen sponges with rosuvastatin in critical-size cortical bone defects. *Acta Biomater* 2010;6(4):1405-12.
38. Du Z, Chen J, Yan F, Xiao Y. Effects of Simvastatin on bone healing around titanium implants in osteoporotic rats. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(2):145-50.
39. Otuki MF, Pietrowski EF, Cabrini DA. Topical simvastatin: preclinical evidence for a treatment of skin inflammatory conditions. *J Dermatol Sci* 2006;44(1):45-7.
40. Devaraj S, Chan E, Jialal I. Direct demonstration of an antiinflammatory effect of simvastatin in subjects with the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4489-96.
41. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H, et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003; 170 (3): 1524-30.
42. Cunha-Cruz J, Saver B, Maupome G, Hujoel PP. Statin use and tooth loss in chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2006;77 (6): 1061-6.
43. Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Maupomé G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol* 2007;34(3):214-9.
44. Lindy O, Suomalainen K, Mäkelä M, Lindy S. Statin use is associated with fewer periodontal lesions: A retrospective study. *BMC Oral Health* 2008;8:16.
45. Sakoda K, Yamamoto M, Negishi Y, Liao JK, Node K, Izumi Y. Simvastatin decreases IL-6 and IL-8 production in epithelial cells. *J Dent Res* 2006;85(6):520-3.
46. Yazawa H, Zimmermann B, Asami Y, Bernimoulin JP. Simvastatin promotes cell metabolism, proliferation, and osteoblastic differentiation in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2005;76(2):295-302.
47. Morris MS, Lee Y, Lavin MT, Giannini PJ, Schmid MJ, Marx DB, et al. Injectable simvastatin in periodontal defects and alveolar ridges: pilot studies. *J Periodontol* 2008;79 (8): 1465-73.
48. Lin SK, Kok SH, Lee YL, Hou KL, Lin YT, Chen MH, et al. Simvastatin as a novel strategy to alleviate periapical lesions. *J Endod* 2009;35(5):657-62.
49. Jeon JH, Piepgrass WT, Lin YL, Thomas MV, Puleo DA. Localized intermittent delivery of simvastatin hydroxyacid stimulates bone formation in rats. *J Periodontol* 2008;79(8):1457-64.
50. Vaziri H, Naserhojati-Roodsari R, Tahsili-Fahadan N, Khojasteh A, Mashhadi-Abbas F, Eslami B, et al. Effect of simvastatin administration on periodontitis-associated bone loss in ovariectomized rats. *J Periodontol* 2007;78 (8):1561-7.
51. Seto H, Ohba H, Tokunaga K, Hama H, Horibe M, Nagata T. Topical administration of simvastatin recovers alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res* 2008;43(3):261-7.
52. Nareika A, Maldonado A, He L, Game BA, Slate EH, Sanders JJ, et al. High glucose-boosted inflammatory responses to lipopolysaccharide are suppressed by statin. *J Periodontol Res* 2007;42(1):31-8.
53. Nassar PO, Nassar CA, Guimarães MR, Aquino SG, Andia DC, Muscara MN, et al. Simvastatin therapy in cyclosporine A-induced alveolar bone loss in rats. *J Periodontol Res* 2009;44(4):479-88.
54. Okamoto Y, Sonoyama W, Ono M, Akiyama K, Fujisawa T, Oshima M, et al. Simvastatin induces the odontogenic differentiation of human dental pulp stem cells in vitro and in vivo. *J Endod* 2009;35(3):367-72.
55. Liu M, Wang K, Tang T, Dai K, Zhu Z. The effect of simvastatin on the differentiation of marrow stromal cells from aging rats. *Pharmazie* 2009;64(1):43-8.
56. Kupcsik L, Meurya T, Flury M, Stoddart M, Alini M. Statin-induced calcification in human mesenchymal stem cells is cell death related. *J Cell Mol Med* 2009;13(11-12):4465-73.
57. Özeç İ, Kılıç E, Öztürk M, Göze F. [Evaluation of osteoinductive effects of low dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 at an ectopic site]. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2007; 10(1):5-9.
58. Nakagawa T, Sugiyama T, Kamei T, Murata T, Tagawa T. An immuno-light- and electron-microscopic study of the expression of bone morphogenetic protein-2 during the process of ectopic bone formation in the rat. *Arch Oral Biol* 2001;46(5):403-11.
59. Sugiyama T, Nakagawa T, Sato C, Fujii T, Mine K, Shimizu K, et al. Subcutaneous administration of lactone form of simvastatin stimulates ectopic osteoinduction by rhBMP-2. *Oral Dis* 2007;13(2):228-33.

60. Yaturu S. Skeletal effects of statins. *Endocr Pract* 2003;9(4):315-20.
61. Gutierrez GE, Lalka D, Garrett IR, Rossini G, Mundy GR. Transdermal application of lovastatin to rats causes profound increases in bone formation and plasma concentrations. *Osteoporos Int* 2006;17(7):1033-42.
62. Todd PA, Goa KL. Simvastatin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hypercholesterolaemia. *Drugs* 1990;40(4):583-607.
63. Lee Y, Schmid MJ, Marx DB, Beatty MW, Cullen DM, Collins ME, et al. The effect of local simvastatin delivery strategies on mandibular bone formation in vivo. *Biomaterials* 2008;29(12):1940-9.
64. Garrett IR, Gutierrez GE, Rossini G, Nyman J, McCluskey B, Flores A, et al. Locally delivered lovastatin nanoparticles enhance fracture healing in rats. *J Orthop Res* 2007;25 (10): 1351-7.
65. Özeç İ, Kılıç E, Gümüş C, Göze F. [Evaluation of effects of three different doses of local simvastatin application on healing of bone defects]. *CÜ Diş Hek Fak Derg* 2007;10:82-6.
66. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al. Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. *J Periodontol* 2005;76(11):1861-70.
67. Nyan M, Sato D, Kihara H, Machida T, Ohya K, Kasugai S. Effects of the combination with alpha-tricalcium phosphate and simvastatin on bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 2009;20(3):280-7.