

**TC
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ A.D.**

**İBANDRONİK ASİT VE KALSİYUM-D VİTAMİNİ
TEDAVİSİNİN OSTEOİNTEGRASYON ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. SERHAT DURUSOY

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MERİÇ ÇIRPAR**

KIRIKKALE

2014

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “İbandronik Asit ve Kalsiyum-D Vitamini Tedavisinin Osteointegrasyon Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması” isimli çalışma aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: --/--/2014

İmza

Doç. Dr. Bülent DAĞLAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji AD
Jüri Başkanı

İmza

Doç. Dr. Meriç ÇIRPAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

Üye

İmza

Yrd. Doç. Dr. Birhan OKTAŞ
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji A.D.

Üye

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında emeği geçen, ilgisini, emeğini ve sabrını benden esirgemeyen, hekimlik mesleğinin sırlarını ve inceliklerini öğrendiğim saygıdeğer hocam, sevgili ağabeyim Doç. Dr. Meriç ÇIRPAR'a teşekkür ederim.

Klinik bilgi ve becerilerini bizimle paylaşan, inceliklerini ve beyefendiliklerini örnek aldığım, pozitif elektrik ile çalışma şevki veren, yorulmak nedir bilmeyen, zor günlerimizde yanımızda olan, bana ve arkadaşlarıma Ortopedi ve Travmatoloji bilimini sevdiren, doktorluk mesleğinde örnek aldığım saygı değer hocalarım Prof. Dr. Fatih EKŞİOĞLU'na, Doç. Dr. Özgür ÇETİK'e, Doç. Dr. Bülent DAĞLAR'a, Doç. Dr. Mehmet TÜRKER'e ve Yrd. Doç Dr. Birhan OKTAŞ'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım ve kardeşlerim Dr. C. Serdar DENİZ'e, Dr. Ümit TOPRAK'a, Dr. C. Seyfi ÖZÜAK'a, Dr. Mehmet YALÇINOZAN'a, Dr. Arif ASLAN'a, Dr. Hüseyin Fatih SEVİNÇ'e, Dr. Mustafa ALTINTAŞ'a, Dr. Cüneyt Emre OKKESİM'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca klinikte beraber çalışmış olduğum tüm meslektaşlarım ve hastanemizde görev yapan tüm hekim arkadaşlarım ile diğer yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Doğduğum günden beri tüm sıkıntılara katlanan, bana iyi bir yaşam ve eğitim sağlamak için çabalayan, sevgi ve ilgileriyle büyüten, her konuda kendilerine fikir danışmaktan ve tartışmaktan büyük keyif aldığım, birçok konuda bilgilerinden ve tecrübelerinden faydalanmayı kendime şans saydığım canım annem Keziban DURUSOY'a ve babam Halit DURUSOY'a, küçüklüğümünden beri beni cesaretlendiren, her türlü sıkıntıya birlikte göğüs gerdiğim, dayanağım bitecik kardeşim S.Giray DURUSOY'a, hayatımdaki her konuda benden desteğini esirgemeyen, her zaman yanımda olan ve tez çalışmamda olduğu kadar tezimin yazım aşamasında da büyük katkısı olan, dört mevsimimi de bahara çeviren sevgili eşim Münevver DURUSOY'a ve oğlum H.Çağan DURUSOY'a teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Durusoy S, İbandronik Asit ve Kalsiyum-D Vitamini Tedavisinin Osteointegrasyon Üzerindeki Etkilerinin Karşılaştırılması. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, 2014.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, antiresorptif ajan olan ibandronik asit ve kalsiyum- D vitamini kompleksinin metal implantların osteointegrasyonuna olan etkilerini histomorfometrik ve mekanik olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 45 adet dişi Sprague-Dawley cinsi rat üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ratlar üç gruba ayrılmıştır. Bütün ratların sol femurlarında 1mm kalınlığında paslanmaz çelik K-teli ile intramedüller çivileme gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu olan Grup A'daki ratlar çivileme sonrası hiçbir medikal tedavi almamıştır. Grup B'deki ratlara postoperatif altı hafta boyunca 37,5mg kalsiyum ve 25IU D vitamini tedavisi verilmiştir. Group C'deki ratlara ise sol femur intramedüller çivilemesi sonrası 25µg dozunda ibandronik asit subkütan olarak verilmiştir. Altı hafta sonunda bütün ratlar sakrifiye edilmiş ve opere edilen bacaktaki femurları çıkarılmıştır. Bütün K telleri için maksimum çekme gücü ölçülmüş ve her grup için ortalama çekme gücü hesaplanmıştır. Histomorfometrik olarak her bir grup için implant çevresi yeni oluşan kemik kalınlığı ölçülmüş ve K teli kalınlığına oranlanarak kendi tanımladığımız osteointegrasyon endeksi(Oint-E) hesaplanmıştır. İbandronat ve Ca-D vit tedavilerinin kemik-metal implant tutunumu üzerindeki etkilerini saptayabilmek için, bütün gruplarda elde edilen ortalama çekme gücü ve osteointegrasyon endeksi değerleri istatistiksel olarak Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri ile kıyaslanmıştır.

Bulgular: Grup A ve Grup B arasında ortalama maksimum çekme gücü ve osteointegrasyon endeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (maksimum çekme için $p=0,828$, OintE için $p=0,172$). İbandronik asit verilen Grup C için ortalama maksimum çekme gücü ve osteointegrasyon endeksi Grup A ve Grup B ile kıyaslandığında elde edilen değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (Maksimum çekme gücü için grup A'da $p=0,001$, grup B'de $p=0,001$, OintE için grup A' da $p=0,009$, grup B'de $p=0,016$)

Sonuç: Bu çalışma ibandronatın metal implant-kemi tutunumu üzerinde belirgin bir olumlu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Biz ibandronik asitin, özellikle osteoporotik yaşlı hastalarda, kemik kırıklarına bağlı implantasyon ve artroplasti uygulamalarında cerrahi sonrasında osteointegrasyonu arttırmak amacıyla kullanılabileceğini düşünüyoruz. Ancak, bu deneysel çalışmanın sonuçlarını destekleyecek ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteointegrasyon, ibandronat, kalsiyum, D vitamini, implant ömrü

ABSTRACT

Durusoy S, Comparison of effects of ibandronate and calcium-vitamin D complex on osteointegration. University of Kirikkale, Faculty of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, Resident Thesis, Kirikkale 2014

Objective: The aim of this study is to evaluate the effects of the antiresorptive agent ibandronate and calcium-vitamin D complex on osteointegration of metal implants histomorphometrically and mechanically.

Material and Method: The study was performed on 45 female Sprague-Dawley rats. Rats were divided into three groups. Intramedullary nailing was performed in all rat's left femurs with a stainless steel K-wire in 1 mm diameter. The rats in Group A, the control group, didn't receive any medication after the intramedullary nailing of left femur. The rats in Group B received 37,5mg calcium and 25IU vitamin D for six weeks postoperative. Ibandronate with a dose of 25µg was administered to the rats subcutaneously after intramedullary nailing of left femurs in Group C. At the end of six weeks all the rats were sacrificed and their operated femur were harvested. Maximum pull out strenghts were measured for all K wires and the mean maximum pull out strenghts were calculated for each group. Hystomorphometrically the thickness of the new bone around the K wire was measured and proportioned to the thickness of the K wire to get the novel osteointegration index(Oint-E) for each group. The mean pull out strenghts and osteointegration indexes for all groups were statistically compared with Mann Whitney-U and Cruscal Wallis tests to determine the effect of ibandronate and calcium-vitamin D complex medication on bone-metal integration, if any.

Results: There were no statistically significantly difference between Group A and Group B with regard to Oint-E ($p=0,172$) and mean pull out strength ($p=0,828$). The mean pull out strength and Oint-E for Group C, ibandronate medication group, were higher when compared with Group A and B with a statistically significant difference (for mean pull out strengths $p=0,001$ for Group A, $p=0,001$ for Group B; for Oint-E $p=0,009$ for Group A, $p=0,016$ for Group B).

Conclusion: The results of this study demonstrated that ibandronate has a significant positive effect on bone metal implant integration. We believe that ibandronate can be used postoperatively to augment osteointegration of metal implants used for both fracture fixation and arthroplasty, especially in osteoporotic elderly patients. However further clinical studies are needed to support results of this experimental study.

Key Words: Osteointegration, ibandronate, calcium, vitamin D, implant survival

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
ŞEKİLLER.....	X
TABLolar	XI
GRAFİKLER	XII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 KEMİK DOKU	4
2.1.1 Anatomik yapılarına göre kemik Tipleri.....	5
2.1.1.1 Uzun Kemikler	5
2.1.1.2 Yassı kemikler:	6
2.1.1.3 Kısa kemikler	6
2.1.2 Histolojik Yapılarına Göre Kemik Tipleri	6
2.1.2.1 Primer (woven) kemik.....	7
2.1.2.2 Lamellar kemik	7
2.1.2.2.1 Kortikal Lamellar kemik.....	8
2.1.2.2.2 Trabeküler Lamellar Kemik.....	9
2.1.3 Kemiğin Nörovasküler Yapısı	9
2.1.4 Kemiğin Yapısal Özellikleri	10
2.1.4.1 Kemik Hücreleri.....	11
2.1.4.1.1 Osteoblastlar	11
2.1.4.1.2 Osteositler	12
2.1.4.1.3 Osteoklastlar	12
2.1.4.2 Ekstrasellüler Matris.....	13
2.1.5 Kemik Oluşumu	14
2.1.5.1 Enkondral kemikleşme	14
2.1.5.2 İntramembranöz kemikleşme:	15
2.2 KEMİK METABOLİZMASI	16
2.2.1 Kemiğin yeniden şekillenmesi	17
2.2.1.1 Kemiğin yıkımı	18
2.2.1.1.1 Osteoklast üretimi (Osteoklastogenezis)	19
2.2.1.1.2 Osteoklastların aktivasyonu	20
2.2.1.1.3 Kemik yıkımının hormonal kontrolü	21
2.2.1.2 Kemik yapımı.....	22
2.2.1.2.1 Osteoblastogenezis	24
2.2.1.2.2 Matürasyonunu Tamamlamış Osteoblastların Aktivasyonu.....	26
2.2.1.2.3 Kemik yeniden şekillenmesini etkileyen faktörler ^{8,30}	29
2.3 OSTEOİNTEGRASYON	32
2.3.1 Dokunun implantasyona cevabı	32
2.3.2 İmplant çevresi osteogenezis.....	33

2.3.2.1 Non-kontakt Tip Osteointegrasyon	34
2.3.2.2 Kontakt tip Osteointegrasyon	35
2.3.3 Osteointegrasyonu etkileyen faktörler	35
2.3.3.1 Osteointegrasyonu artıran faktörler	35
2.3.3.2 Osteointegrasyonu azaltan faktörler	36
2.4 KEMİK METABOLİZMASINDA ETKİLİ İLAÇLAR	40
2.4.1 Kalsiyum+ D vitamini Preperatları	41
2.4.2 Bifosfonatlar	42
2.4.3 Paratiroid Hormon	45
2.4.4 Kalsitonin	46
2.4.5 Östrojen	46
2.4.6 Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri(SERMs)	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1 İMPLANTLARIN HAZIRLANMASI	49
3.2 CERRAHİ GİRİŞİM	50
3.3 MEKANİK DEĞERLENDİRME	54
3.4 HİSTOMORFOMETRİK İNCELEME	55
3.5 İSTATİSTİKSEL ANALİZ	56
4.BULGULAR	57
4.1 MEKANİK TEST	57
4.2 HİSTOMORFOMETRİK İNCELEME	61
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR	72

ŞEKİLLER

Şekil 2.1: Uzun kemik yapısı

Şekil 2.2: Kortikal lamellar kemik yapısı

Şekil 2.3: Kemiğin Kanlanması

Şekil 2.4: Osteosit

Şekil 2.5: Enkondral kemikleşme

Şekil 2.6: İntramembranöz kemikleşme

Şekil 2.7: Bifosfonatların kimyasal yapısı

Şekil 3.1: Kalsiyum-D vitamini(Kaldeos® Abdi İbrahim İlaç San. Ve Tic. A.Ş.)

Şekil 3.2: İbandronik asit(Bonviva® 3mg/3ml Roche Müstahzarları San. Anonim Şirketi)

Şekil 3.3: Cerrahi alan temizliği ve sterilizasyonu

Şekil 3.4: Medial parapatellar kesi ile femur distaline ulaşım

Şekil 3.5: 1mm çaplı K telinin femur medullasına retrograd olarak yerleştirilmesi

Şekil 3.6: Yaranın kapatılması

Şekil 3.7: İntramedüller yerleştirilen K telinin radyolojik görüntüsü

Şekil 3.8: Sakrifikasyon sonrası femurların rezeksiyonu

Şekil 3.9: İnstron 5944(İnstron Inc., USA)

Şekil 3.10: Histolojik incelemede implant çevresi yeni kemik(A+B+D+E+G+H)/ implant çapı(C+F+I) oranının (Oint-E) hesaplanması

TABLolar

Tablo 2.1: Kemik Üretiminde ve yeniden şekillenmesinde osteoblastı etkileyen sinyal yolları

Tablo 2.2: Kemik yapım-yıkım döngüsünün düzenlenmesinde rol alan lokal faktörler ve etkileri

Tablo 4.1: Her bir gruptaki örneklerden ölçülen maksimum çekme direnç değerleri

Tablo 4.2: Tensil gücün istatistiksel değerlendirilme verileri

Tablo 4.3: Kontrol grubu ile kalsiyum-D vitamini grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.4: Kontrol grubu ile ibandronat grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.5: İbandronat ile kalsiyum-D vitamini grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.6: Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilme verileri

Tablo 4.7: Kontrol grubu ile kalsiyum-D vitamini grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Tablo 4.8: Kontrol grubu ile ibandronat grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Tablo 4.9: İbandronat ile kalsiyum-D vitamini grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

GRAFİKLER

Grafik 4.1: Mekanik değerlendirme sonrası çekme güç grafiği

Grafik 4.2: Tüm grupların değerlendirilmesi

SİMGELER VE KISALTMALAR

PDGF	Platelet derived growth factor
IDGF	Insulin derived growth factor
PTH	Parathormon
TNF β	Tümör nekrozis faktör beta
IL-1	İnterlökin-1
TNF α	Tümör nekrozis faktör alfa
LRP-5	Low-density lipoprotein reseptör-related protein-5
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
BMP	Kemik morfojenik protein
PTHrP	Parathormon related peptid
RANK	Reseptör aktivator nükleer faktör-kappa beta
RANKL	Reseptör aktivator nükleer faktör-kappa beta ligand
BMU	Basic multinükleer ünit
CSF-1	Koloni stimüle edici faktör-1
OPG	Osteoprotogerin
TNF α	Tümör nekrosis faktör α
MAPK	Mitojen aktivated protein kinaz
GSK-3	Glikojen sentaz kinaz-3
PTH	Paratiroid hormon
BMD	Kemik mineral dansitesi
AMP	Adenozin monofosfat
SPSS	Statistical Package for Social Science
HA	Hidroksiapatit
OP-1	Osteogenik protein-1
PDGF	Platelet derivated growth faktör
SERMs	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
HE	Hematoksilen eozin
Oint-E	Osteointegrasyon endeksi

1. GİRİŞ VE AMAC

Yaşlı ve osteoporozu olan hastalarda, özellikle diz ve kalça artroplastisi gibi kemiğe metal implantların yerleştirildiği cerrahi girişimlerde, kemiğin bu implantlara tutunmasını(osteointegrasyon) artırmak ve bu tutunmanın uzun süreli ve sağlam olmasını sağlamak, komplikasyonların önlenmesi ve başarılı klinik sonuçların elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Osteointegrasyon ilk olarak Branemark tarafından tarif edilmiş bir terim olup canlı kemik ile yük taşıyan implant arasındaki biyolojik, yapısal ve fonksiyonel etkileşimi ifade eder¹. Branemark, canlı kemiğe uygulamış olduğu iki titanyum implant arasında kemiğin hareket ettiğini göstermesi üzerine araştırmalar bu mikro hareket ve kemiğin implanta vermiş olduğu biyolojik, yapısal ve fonksiyonel yanıt üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteointegrasyon klinik olarak kemik dokunun implant ile olan bağlantısını ve bu sayede implantın fizyolojik yükler altında daha uzun süre stabilite sağlayarak kemik dizilimin korunmasını ifade eder. Bu stabilite özellikle kemiğin biyolojik, yapısal ve fonksiyonel yapısı ile vücut hemostazisinde değişikliklere neden olan durumlarda ve hastalıklarda bozulur. Kemik ile implant arasındaki bu stabiliteyi bozan en önemli ve yaygın rastlanılan kemik metabolizma hastalığı osteoporozdur. Bunun dışında hiperparatiroidizm, Paget Hastalığı, uzun süreli steroid ve non steroid antienflamatuar ilaç kullanımı da hem kemik hem de vücut hemostazisini etkileyerek osteointegrasyonu bozabilir².

Osteoporoz, kemik kütlesinde düşüş ve kemik dokunun mikro mimari yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden sistemik bir hastalıktır³. Epidemiyolojik çalışmalarda bölgesel farklılıklar gözlenmekle birlikte prevalansı ortalama olarak 50-60 yaşlar arası kadınlarda %40-55, 60-70 yaşlar arası kadınlarda %75, 70 yaş üzeri ise %85-90 olarak bildirilmektedir. 50 yaş üzeri kadınların %50'si ve erkeklerin %20'sinde kırıkla seyreden potansiyel

yıkıcı sonuçları ve komplikasyonları olan toplumsal bir problemdir⁴. Osteoporozun en sık görülen şekli olan primer osteoporoz genellikle 45 yaşından sonra başlar ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar. Kalça, vertebra ve ön kol bölgesi osteoporoza bağlı kırıkların en sık görüldüğü yerlerdir⁵. Dünya genelinde 1990 yılında osteoporoza bağlı 1.7milyon kalça kırığı görülürken 2050 yılında bu sayının 6.3milyon olması öngörülmüştür³. Osteoporoz ve osteoporoza bağlı gelişen komplikasyonlar dünya genelinde ekonomik açıdan önemli bir sorundur. Dünyada 1997 yılında osteoporoza bağlı kırıklara bağlı maliyet 131.5 milyar dolardır. Aynı yıl içerisinde bu oranlar USA’de 20 milyar dolar, Avrupa ülkelerinde ise 30 milyar dolardır⁶. Osteoporoza bağlı kırıklar içerisinde kalça kırıkları oluşturduğu komplikasyonlar ve maliyet açısından öneme sahiptir. Epidemiyolojik olarak sık rastlanması, hem kemik hem de vücudu ilgilendirmesi ve ülkeler için maliyetinin yüksekliğinden dolayı üzerinde araştırma yapılan kemik metabolizma hastalığı osteoporoz olmuştur.

İleri yaş hastalarda bazı nedenler hem osteoporoza neden olarak hem de direkt etkileri ile kemik-implant tutunumunu (osteointegrasyon) bozar^{7,8}. Bu nedenler arasında osteoblastlara farklılaşacak mezenşimal kök hücre rezervinin azalması, kemik hücreleri arasında sinyal etkileşiminin bozulması, osteoblastların yeni kemik oluşturabilme yeteneklerinin azalması, ek sistemik hastalıklara bağlı kemik metabolizması üzerine etkili sitokinlerin salınması, osteoklast sayı ve aktivitesinin artması, yeniden damarlanma yeteneğinin azalması sayılabilir⁷. Ayrıca yapılan çalışmalarda ileri yaş osteoporotik hastalarda kemik- implant aralığında IGF-1, TGF- β gibi kemik yapımını, hücre üretimi ve farklılaşmasını artıran mediatörlerin azaldığı, TNF- α , IL-6,IL-1, PGE-2 gibi kemik yıkımını artıran mediatörlerin ise miktarının arttığı gösterilmiştir^{7,8}. Tüm bunların yanı sıra, osteoporotik kemikte ortaya çıkan kırıkların hem karmaşık kırıklar olmaları hem de osteointegrasyonun kalitesini

artıran önemli bir faktör olan tespit stabilitesinin yetersizliği de tutunmanın bozulmasına katkıda bulunur. Bu nedenlerden dolayı osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların osteointegrasyon üzerine olan etkileri önemli hale gelmiştir.

Bifosfonatlar osteoklastik aktiviteyi inhibe, osteoblastik aktiviteyi de aktive ederek toplam kemik kitlesini arttırırlar^{9,10}. Kemik kitlesindeki bu artış, kemik implant tutunumunu arttırabilir. Kalsiyum kemik metabolizmasındaki en önemli mineraldir. Ancak tek başına kalsiyum tedavisinin kemik iyileşmesi üzerindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda, Kalsiyum- D vitaminin osteoprotogerin salınımını artırma yoluyla dolaylı olarak osteoklastik aktiviteyi inhibe ettiği ve kemik mineralizasyonunu artırdığı görülmüştür.

Nitrojen içeren potent bir bifosfonat olan ibandronat ve Ca-D vitamini kompleksi şu an osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır¹¹. Bu çalışmada antiresorptif olarak kullanılan bu ilaçların implantların kemiğe tutunumu üzerine etkileri olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Buna ek olarak, ibandronat ve Ca-D vitamini kompleksinin implant tutunumu üzerindeki etkilerini de karşılaştırdık.

Bu çalışmada elde edilen verilerle, çimentosuz implantların kullanıldığı artroplasti girişimlerinde implant tutunumunu artırılabilir, implant instabilitesini azaltacak medikal uygulamalarla ilgili öneriler ortaya konabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİK DOKU

Kemik dokusu yapısal olarak vücudun en sert ve dayanıklı dokusudur. Sahip olduğu bu mekanik özellikler kemiğin destek ve koruyucu olma işlemlerini yerine getirmesini sağlar. Bu işlemler basitçe vital organların korunması, organizmanın şeklinin belirlenmesi, sistemin yük taşıyabilmesi olarak tarif edilebilir¹². Bu yapısal özellikleri nedeniyle kemik inert bir madde gibi görünse de dokuyu oluşturan biyolojik elemanların fonksiyonları sayesinde fizyolojik, hücrel, humoral ve mekanik uyarılara yanıt verecek duyarlılığa sahip dinamik ve aktif bir doku olma özelliği de taşır. Bu sayede mekanik işlevlerine ek olarak birçok biyolojik işlevi de yerine getirebilir. Sahip olduğu en önemli biyolojik özelliklerden birisi de kemiğin devamlı sürdürme geldiği bir yapım yıkım özelliğinin olması, bu sayede skar dokusu oluşmadan rejenerasyon yoluyla orijinal dokunun yeniden yapılanmasını sağlayabilmesidir.

Kemik dokunun sahip olduğu biyolojik işlevleri kısaca kalsiyum(Ca) ve fosfor(P) deposu olma ve bu elementlerin kan seviyelerinin ayarlanmasında aktif rol alma, asit-baz dengesinin sağlanmasına katkıda bulunma, kanın hücrel elemanlarının yapımı ve depolanması olarak özetleyebiliriz¹².

Kemiğin organizmanın şeklinin belirleyicisi olma, yük taşıma, destek ve koruyucu olma işlevlerinin yanı sıra sahip olduğu en önemli mekanik görevi, kas dokusunun işlevini yerine getirebilmesi için manivela kolu oluşturması ve bu sayede hareket edebilme özelliğini organizmaya kazandırmasıdır.

2.1.1 Anatomik yapılarına göre kemik Tipleri

İskelet sisteminde üç çeşit kemik vardır¹³;

- i. Uzun kemikler
- ii. Kısa kemikler
- iii. Yassı kemikler

Uzun ve kısa kemikler bir kıkırdak modelden (enkondral kemikleşme) gelişirken; yassı kemikler ise direkt mezenşimal hücrelerin organize olması ve ardından kemik dokunun üretilmesi ile gelişir (intramembranöz kemikleşme).

2.1.1.1 Uzun Kemikler: Uzun kemiklere femur, tibia, humerus gibi kemikler örnektir. Anatomik olarak üç bölgeye ayrılırlar; diafiz, metafiz ve epifiz. Bu bölgeler geometrik ve yapısal farklılıkları nedeniyle ayırt edilmiştir.

Diafiz: Kemiğin; dış kısmında sıkı kompakt yapıda, porozitesi az olan kortikal kemik ve merkezinde zayıf, porozitesi yüksek olan trabeküler kemik içeren tüp şeklinde uzun parçasıdır. İç yüzeyine endosteal yüzey denilir. Dış yüzeye ise periosteal yüzey denilir. Bu yüzeyin dış kısmı periost denilen bir membranla çevrilidir ve bu membranın dış yüzeyi fibröz bağ dokusu içerirken iç tabakasında ise metabolik olarak oldukça aktif differansiye olmamış progenitör osteojenik hücreleri içerir¹⁴.

Metafiz: Epifiz ile diafiz arasındaki geçiş yeridir. Buradaki trabeküler bağlantılar zayıf bir kortikal kemik ile çevrilidir.

Epifiz: Uzun kemiklerin uç kısımlarındaki eklem yapan bölümleridir. Büyüme hattı ile metafizden ayrılır. Epifiz de metafiz gibi zayıf kortikal kemik ile çevrili trabeküler kemik yapısındadır.



Şekil 2.1: Uzun kemik yapısı

2.1.1.2 Yassı kemikler:

Pelvis, skapula, kafatası ve mandibula yassı kemiklere örnektir.

2.1.1.3 Kısa kemikler:

Vertebra, sternum, karpal kemikler ve tarsal kemikler örnektir.

2.1.2 Histolojik Yapılarına Göre Kemik Tipleri

Histolojik yapılarına göre iki çeşit kemik yapısı vardır.

i)Primer kemik(Woven kemik):

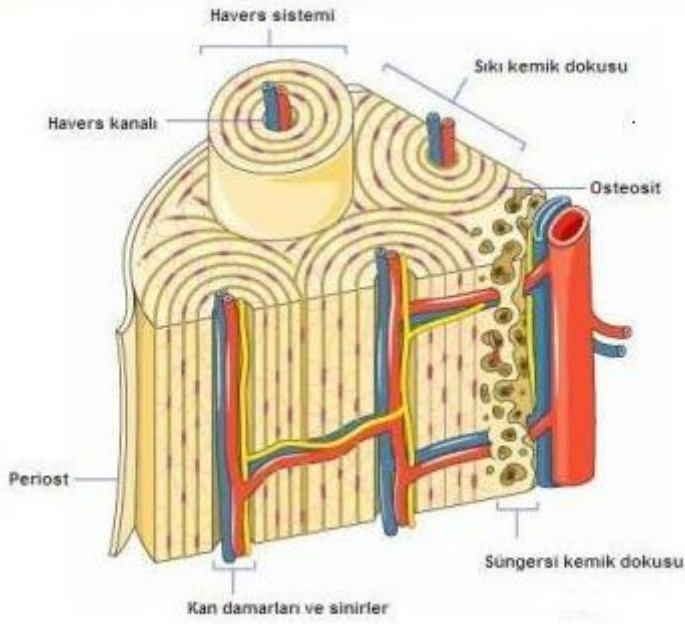
ii) Sekonder kemik (Lamellar kemik):

- Kortikal lamellar kemik

- Trabeküler lamellar kemik

2.1.2.1 Primer (woven) kemik: Primer kemikte kollojen ve mineraller rastgele organize olmuştur. Osteositler arasında yakın bağlantı yoktur. Embriyoda, kallus dokusunda, heterotropik ossifikasyonda ve çeşitli tümörler tarafından oluşturulan kemiklerde primer kemik yapısı görülür¹². Bu primer kemik, sağlıklı kemik dokusunda daha sonra yeniden şekillenme ile lamellar kemiğe dönüştürülür. Birim alan başına düşen hücre sayısı çok fazladır. Kuvvet yönü ile direnç arasında ilişki yoktur. Mineral içeriği azdır.

2.1.2.2 Lamellar kemik: İyi organize olmuş lamella adı verilen tabakalardan oluşmuştur. Bu lamellalar kollojen liflerinin ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin belli bir düzen içerisinde bir araya gelmesi ile oluşur. Lamellar kemik primer kemiğe nazaran daha yavaş yeniden şekillenme yeteneğine sahiptir.



Şekil 2.2: Kortikal lameller kemik yapısı

2.1.2.2.1 Kortikal Lamellar kemik

Vücuttaki kemiklerin %80'i kortikal lamellar kemik yapısındadır¹⁵. Makroskopik olarak değerlendirildiğinde boşluk yoktur. Sıkı, sert yapıdadır. Porozitesi oldukça düşüktür(<%10). Yapısı itibariyle yük taşıyıcı özelliğe sahiptir. Kortikal kemiğin iki yüzeyi vardır. Bunlardan dışta olanı periosteal yüzey, içte olanı ise endosteal yüzeydir.

Kortikal lamellar kemik osteon denilen silindirik yapıların konsantrik birleşmesinden oluşur. Osteonlar genellikle 3-6mm uzunluğunda ve 150-200 mikron genişliğinde yapılardır¹³. Osteonun merkezinde küçük silindirik bir boşluk bulunur ki kan damarlarını ve miyelinli sinir liflerini içerir (Haversian kanalı). Volkman kanalları ise Haversian kanallarına dik olan ve Haversian kanallarını birbirine bağlayan bağlantı kanallarıdır. Haversian kanallarının etrafında ise birbirleriyle dendritik uzantılar ile bağlantılı osteosit denilen kemik hücreleri bulunmaktadır. Osteonlar kemiğe mekanik özelliklerini verecek

şekilde özel bir dizilim içerisinde. Bütün osteonların etrafında çevrelerindeki diğer osteonlardan ayıran cement çizgisi bulunur.

2.1.2.2.2 Trabeküler Lamellar Kemik

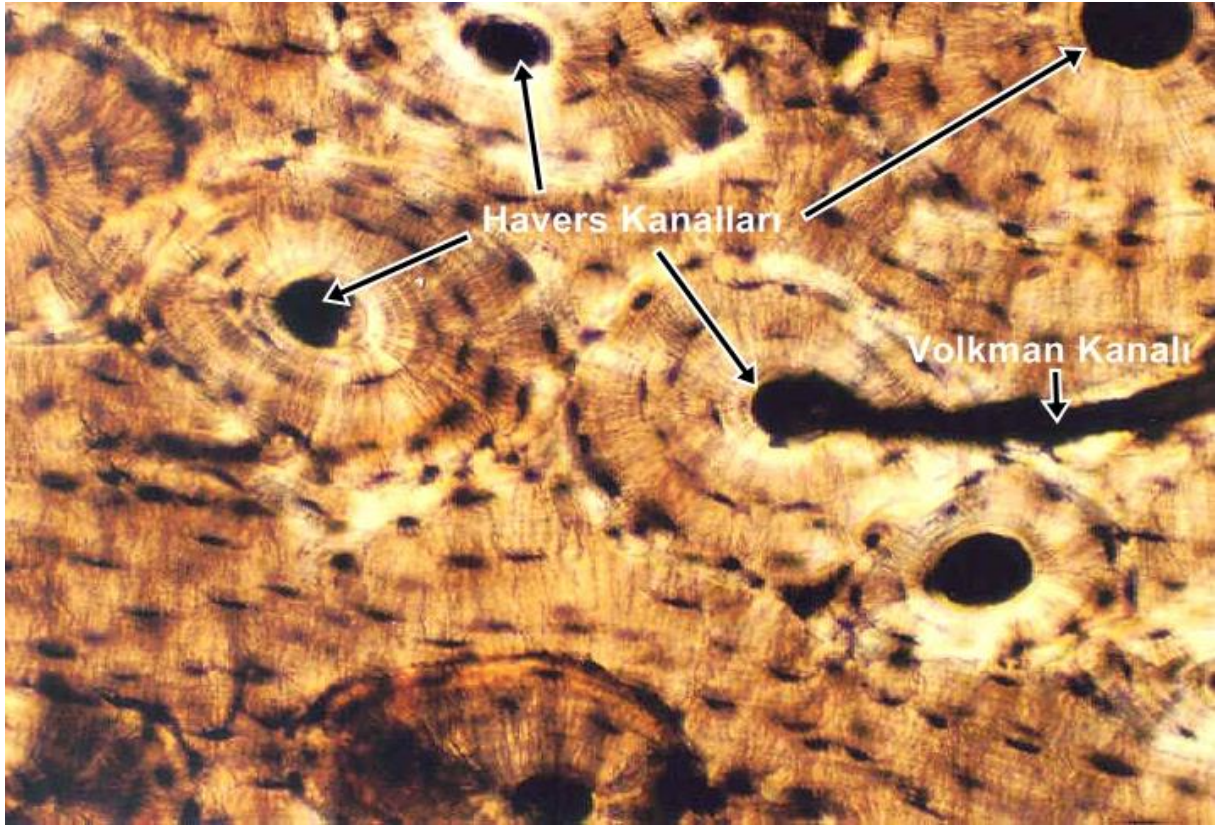
Vücuttaki kemiklerin %20'i trabeküler kemik yapısındadır¹⁵. Bal peteğine benzer yapıda olup çubuk ve plaklardan oluşur. Bu çubuk ve plaklar payanda görevi görürler. Porozitesi yüksektir(%30-%90). Payandalar arası boşluklarda kemik iliği yer alır. Yapısı itibariyle şok emici özelliği vardır. Osteoporozda çubuk ile plakların sayısı ve kalınlığı azalır.

Buradaki lamellaların yapısı kortikal lamellar kemikten farklıdır. Trabeküler kemik yapısı vardır.

2.1.3 Kemiğin Nörovasküler Yapısı

Kanlanma kemik devamlılığı, kemik iyileşmesi ve kemik iliği görevleri için önemlidir. Uzun kemiklerin kanlanması değişik besleyici(nütrisyonel) arterlerden olur. Besleyici arterler diafizi oblik bir biçimde geçerek intramedüller kanala girerler. Daha sonra bu arterler diafizin iç 2/3 lük kısmını, intramedüller kanalı ve metafizi besleyecek endosteal dalları verirler. Bu dallar intramedüller çivileme sırasında oyma işlemi ile hasar görebilir. Kemiğin eklem yapmayan yüzü periost denilen bir zarla çevrilidir. Periosteal zarda bulunan arterler birçok noktadan kemiğe girerek diafiz korteksinin 1/3 dış kısmının beslenmesini üstlenirler^{13,14}. Periosteal kanlanma kırıkla beraber olan ayrılma veya cerrahi sırasındaki deperiostizasyon sırasında hasar görebilir¹³. Periartriküler pleksus primer olarak kanlanmasını metafizyel ve epifizyel damarlardan alırlar. Kan damarları kortikal kemiğin kanlanmasını kemik doku içerisindeki Haversian ve Volkman kanalları olarak bilinen kanal sistemi ile

yapar. Trabeküler kemik ise beslenmesini besleyici arterler tarafından boşluklara getirilen kandan difüzyonla yapar.



Şekil 2.3: Kemiğin kanlanması

2.1.4 Kemiğin Yapısal Özellikleri

Kemik dokusu diğer dokulara göre daha az hücre içeren bir dokudur. Yapı olarak temelde iki bölümde incelenir.

- a. Kemik hücreleri
- b. Ekstrasellüler matriks

2.1.4.1 Kemik Hücreleri:

Kemikte osteoblastlar, osteositler, osteoklastlar ve pluripotent mezenkimal kök hücreler olmak üzere 4 çeşit hücre vardır. Bu hücreler doğrudan kemik matriksi ile bağlantılıdır. Hücreler bu matriksin sentezi, yapısının düzenlenmesi, devamlılığının sağlanması ve mineralizasyonu ile doğrudan ilişkilidir.

2.1.4.1.1 Osteoblastlar:

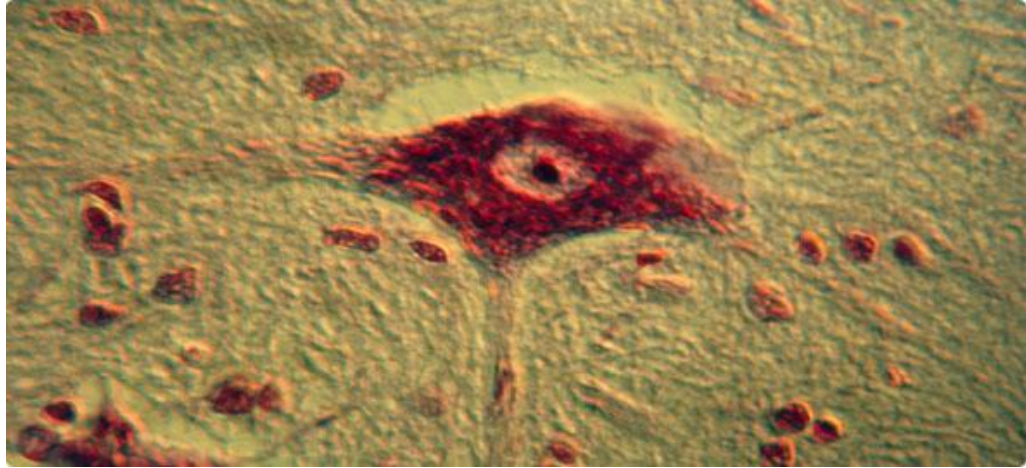
Osteoblastlar kemik yapımının ve kemiğin yeniden şekillenmesinin düzenlenmesinden sorumlu hücrelerdir. Matür osteoblast küboid yapıdadır ve eksantrik yerleşimli nükleusu vardır. Birçok hücre ile iletişimi sağlayan belirteçleri ve yüzey reseptörleri vardır. Osteokalsin olgunlaşmış osteoblastlarda bulunan en önemli histolojik belirteçlerden bir tanesidir. Osteoblastların kemiğin bütün fizyolojik görevlerinin yerine getirilmesinde önemli görevleri vardır. Osteoblastlar matriksin organik moleküllerinin sentezinden sorumludurlar. Bu hücreler birçok hormona ve sinyal proteinine karşı duyarlı reseptörlere sahiptir. Osteoblastlar üzerinde low-density lipoprotein reseptör-related protein 5(LRP5) reseptörü bulunur^{13,15,16}. Bu reseptör matriks üretiminde ve osteoblastların çoğalmasında önemli bir yere sahiptir. Bu reseptörde meydana gelen bozulma veya üretimindeki yokluk klinik olarak karşımıza osteoporozis-pseudoglioma ile çıkar¹³.

Osteoblastlar mezenşimal kökenli pluripotent hücrelerin farklılaşması ile oluşur. Osteoblastlar kemiğin periosteal zarın iç yüzeyinde(kambiyum tabakası) oldukça yoğun miktarda bulunurlar. Osteoblastlara diferansiye olan mezenşimal kökenli hücrelerin bölünme yetenekleri fazladır. Transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β), low-density lipoprotein reseptör-related protein 5(LRP5) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1(IGF-1) gibi mediatörler bu farklılaşma ve

üretimde önemli rol oynarlar. Ayrıca TGF- β ailesinden olan kemik morfojenik protein(BMP)'ler osteoblast farklılaşmasında önemli role sahiptir^{17,18}.

2.1.4.1.2 Osteositler:

Osteositler kemik yapısındaki hücrelerin yaklaşık %90'lık kısmını oluşturur^{19,20}. Osteoblastların matriks sentezi sonrası olgunlaşıp farklılaşmasıyla oluşurlar. Osteoblastlarla kıyaslandığında hem morfolojik hem de biyokimyasal yapıları farklıdır. Osteositler bir miktar matriks proteini üretimine katkıda bulunsalar da osteoblastlar kadar sentez yeteneğine sahip değildirler. Osteositlerin diğer hücrelerle iletişim sağlanmasını, matriksin değişen kimyasal ve mekanik özelliklerinin algılanmasını sağlayan dendritik uzantıları vardır. Osteositler sadece diğer osteositlerle bağlantılı değildir. Ayrıca kemik yüzeyindeki osteoblast, osteoklast ve kemik hücrelerine farklılaşmakta olan hücrelerle de bağlantıları vardır.



Şekil 2.4: Osteosit

2.1.4.1.3 Osteoklastlar:

Multinükleer dev hücrelerdir. Matür osteoklastlar da osteoblastlar gibi kemik yüzeyinde bulunurlar. Görevleri mineralize olmuş matriksi resorbe etmektir. Mineralize olmamış matriksi resorbe edemezler. Osteoklastların

karakteristik asıl görevleri, yeniden şekillenme sırasında ortaya çıkmaktadır. Osteoklastlar oldukça büyük ve multiple mononükleer hücrelerin birleşmesi sonucunda 3-20 çekirdekten oluşan kemiğin resorpsiyon görevini üstlenen hücreleridir. Önemli yüzey reseptörleri; kalsitonin reseptörleri, reseptör aktivatör nükleer faktör-kappa β (RANK) , integrinler ve ephrin reseptörleridir²¹⁻²⁴.

Osteoklastların salgıladığı en önemli enzim karbonik anhidrazdır. Bu enzimi kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucunda osteopetrozisin bazı tipleri oluşmaktadır. Osteoklastın yarı ömrü 10 gündür. Hareketli hücrelerdir. Apoptozis veya diğer multinükleer hücreler inaktivitesiyle ortamdaki kaldırılırlar.

2.1.4.2 Ekstrasellüler Matriks

Kemik diğer dokulara bakarak hücre sayısı daha az ekstrasellüler matriksi daha fazla olan bir dokudur. Kemiğin ekstrasellüler matriksi; mineraller, proteinler, su, tuzlar, yağlar, glikoproteinler ve proteoglikanları içerir. Bu maddelerin düzenlenmesi primer olarak osteoblastlar ve osteositler tarafından düzenlenir. Matriksin %60-70 'ini inorganik mineraller oluşturur²⁵. Kalsiyum, fosfat, sodyum, magnezyum, karbonat vs. bu minerallere örnektir. Bu iyonlar hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat tuzları şeklinde bulunurlar. Organik matriks ise yaklaşık %20-25'lik kısmı oluşturur. Organik matriksin %90'ı tip1 kollajen iken %5'i de nonkollojenaz proteinlerdir¹². Diğer kollajen tipleri ise tip3 ve 5'dir. Osteokalsin, kemik sialoproteini, proteoglikanlar ve matriksellüler protein ise osteoblastlar tarafından oluşturulan nonkollojenöz proteinlerdir¹².

Osteoid mineralize olmamış matriks dokusudur. Ekstrasellüler matriksin yapısı ve bileşen dağılımı kemik formuna ve görevine göre değişir. Ekstrasellüler

matriks kemik hücrelerinin davranışları ile doğrudan bağlantılıdır. Ekstrasellüler matriksteki değişiklik direkt olarak osteoblast, osteosit ve osteoklastları harekete geçirecek bir sinyal olarak algılanır.

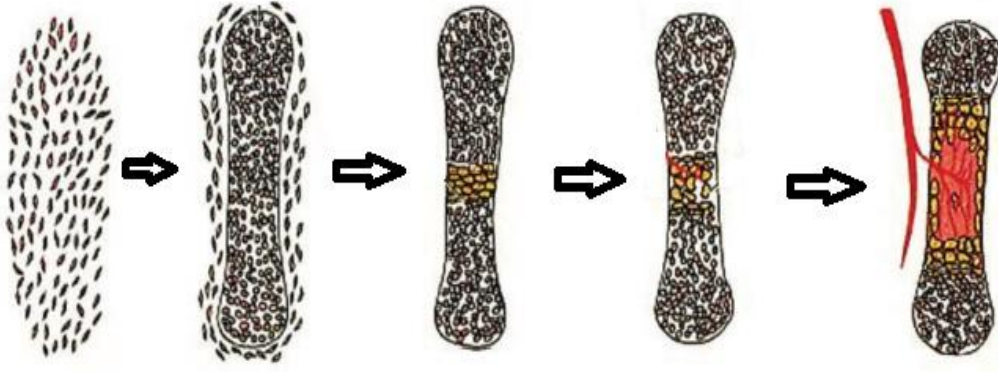
2.1.5 Kemik Oluşumu

Matür lamellar kemik oluşumu iki farklı mekanizma ile gerçekleşir.

2.1.5.1 Enkondral kemikleşme:

Enkondral kemikleşmede ilk aşamada bir kırıkta taslak oluşumu, ardından bu kırıkta doku elemanlarının farklılaşması ve mineralizasyonu ile yeni kemik oluşumu söz konusudur. Bu tip kemikleşme epifiz hatlarında ortaya çıkan ve uzun kemiklerin boylamasına uzamasını sağlayan kemikleşmede ve kırık iyileşmesinde kallus dokusu aracılığıyla gerçekleşen kemikleşmede görülür. Enkondral kemikleşmede görülen farklılaşma ve değişim süreci şu aşamaları içerir;

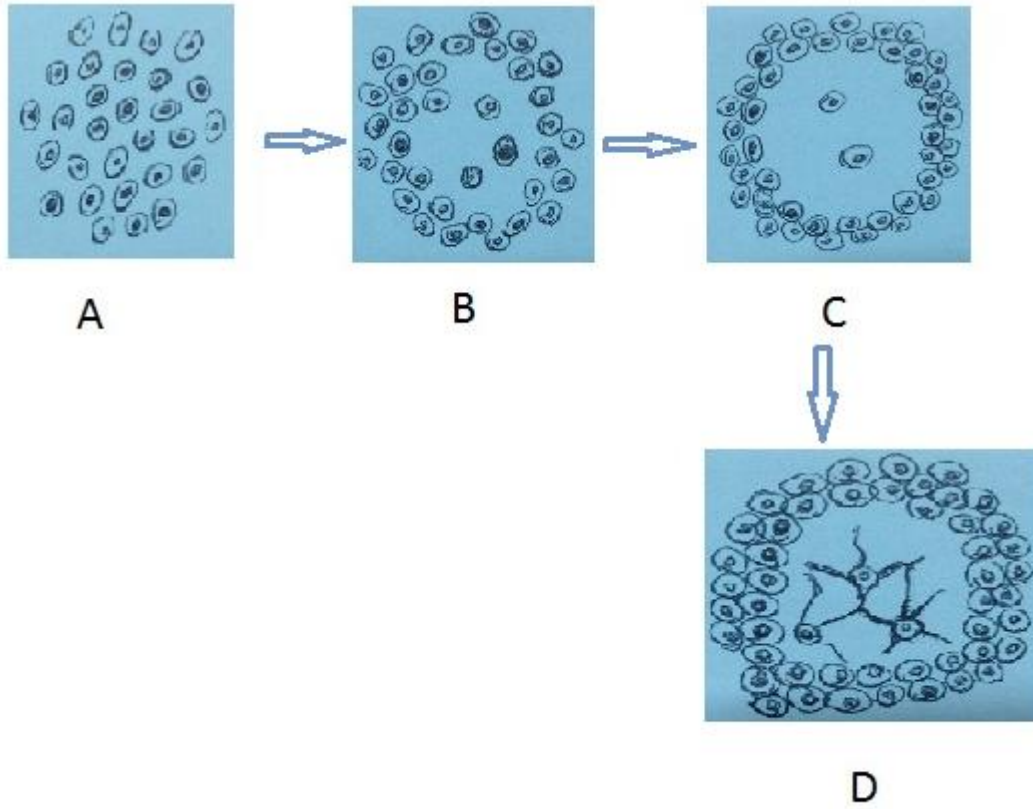
- i. Kondrosit proliferasyonu
- ii. Kondrosit hipertrofisi
- iii. Matrix mineralizasyonu
- iv. Apoptozis
- v. Vasküler invazyon
- vi. Ossifikasyon
- vii. Lamellar kemiğe dönüşüm



Şekil 2.5: Enkondral kemikleşme

2.1.5.2 İntramembranöz kemikleşme:

Bu tip kemikleşme, mezenşimal kök hücrelerin organize olarak osteoblastlara farklılaşması ve bu osteoblastların üretmiş olduğu matriksin doğrudan mineralize olarak kemikleşmesi ile gerçekleşen kemik oluşum şeklidir¹⁵. Kıkırdak bir taslak oluşumu ve bu taslağın farklılaşması ve kalsifikasyonu söz konusu değildir. Yassı kemiklerin oluşumu ve uzun kemiklerin enine genişlemesi bu tip kemikleşme yoluyla gerçekleşir.



Şekil 2.6: İnamembranöz kemikleşme

2.2 KEMİK METABOLİZMASI

Kemik birçok mekanik ve fizyolojik görevi olan canlı bir organdır. Mekanik görevi iskeletin ana destek organı olmasından gelir. Fizyolojik görevi ise vücut mineral dengesinin sağlanması, asit baz dengesinin ve hemostazisinin korunmasıdır. Kemik yüksek metabolik aktiviteye sahip, yapım ve yıkım sürecinin yoğun olarak devam ettiği bir dokudur. Bu yapım ve yıkım süreci kemiğin içinde bulunduğu biyolojik durumun özelliklerine göre değişkenlikler gösterir ve kemiğe yeniden şekillenme yeteneği sağlar. Kemiğin biyolojik davranışı beslenme, metabolik, endokrin ve mekanik faktörlerin rol aldığı karmaşık bir süreçtir¹².

2.2.1 Kemiğin yeniden şekillenmesi

Kemiğin yeniden şekillenmesi bu dokuda makroskopik ve mikroskopik olarak, dokuyu oluşturan organik ve inorganik içeriğin organizmanın biyolojik ihtiyaçlarına göre düzenlenmesi olarak tarif edilebilir. İnsan vücudu yaşamının belli dönemlerinde fizyolojik değişiklikler geçirir. Gelişim sırasında kemiğin artan çapı endosteal bölgedeki matriksin resorbe edilmesi ve periosteal bölgedeki matriksin ise yeni kemik materyali ile doldurulmasıyla olur. Sağlıklı bir kemik dokusunda kemik yapımı ve yıkımı eş zamanlı olarak gerçekleşir ve belli bir denge içerisinde yürütülür. Bu işlemlerin gerçekleşebilmesi için kemiğin yapısındaki ana hücrelerin ve bu hücrelerdeki sinyal mekanizmalarının bilinmesi gerekmektedir. Bu mekanizmalara etki edebileceğimiz kimyasal ajanlarla (ilaçlar, hormonlar vs) kemiğin yeniden şekillenmesini yapım veya yıkım yönünde değiştirebiliriz. Böylelikle sıkça karşılaşılan osteoporoz ve Paget hastalığı gibi metabolik, primer veya sekonder kemik tümörlerine bağlı gelişen neoplazik ve aseptik nedenlerle ortaya çıkan implant yetmezliği gibi mekanik sorunlara çözümler üretilebilir.

Kemiğin yeniden şekillenmesinde temelde üç hücre görev alır:

1. Osteoblastlar: Kemiğin komponentlerinin üretiminden sorumlu hücrelerdir²⁵.
2. Osteoklastlar: Kemik komponentlerinin yıkımından sorumlu hücrelerdir.
3. Osteositler: Kemik yapısındaki değişiklikleri algılayan mekanosensitif hücrelerdir²⁶.

Kemiğin yeniden şekillenmesi osteoklast, osteosit ve osteoblastların birbirleriyle yakın ilişki içinde oldukları, Basic Multinükleer Unit (BMU) olarak tarif edilen hücre organizasyonu tarafından gerçekleştirilir²⁷. Bu organizasyon trabeküler ve kortikal kemikte morfolojik olarak farklıdır. Kemiğin yeniden şekillenmesi, tüm yaşam boyunca devam eden bir yıkım-yapım sürecidir. Yılda kortikal kemiğin ortalama %2-%5'i yeniden şekillenmek yoluyla değişim gösterir²⁸. Bu süreç yaklaşık olarak 2-8 ay sürer ve bu sürenin büyük çoğunluğu kemiğin üretim safhasında geçer.

Kemiğin yeniden şekillenmesi birbirini izleyen üç fazda gerçekleşir.

- a. Kemik yıkımı (resorpsiyon)
- b. Tersine dönüş
- c. Kemik üretimi (formasyon)

2.2.1.1 Kemiğin yıkımı

Yıkım preosteoklastların yeniden şekillenmenin gerçekleşeceği kemik yüzeyine göçü(migrasyon) ile başlar. Osteoklastlar, geniş multinükleer çekirdeğe sahip, hematopoetik kök hücrelerin kemik iliğinde osteoklastogenezis yönünde farklılaşması ile meydana gelen ve yıkım fazının gerçekleştirilmesinde görevli ana hücrelerdir. Osteoklast üretim miktarı ve hızı kemik yıkım miktarının düzenlenmesindeki ana kritik faktördür. Osteoklastlar üretimlerinden sonra aktive olurlar ve kemik yüzeyine tutunarak kemik yıkımını başlatırlar. Osteoklastlara bağlı kemik yıkımı iki mekanizma ile kontrol edilir.

- i. Osteoklast üretimi
- ii. Mevcut osteoklastların aktivasyonu

2.2.1.1.1 Osteoklast üretimi (Osteoklastogenezis)

Osteoklastogenezis stromal hücreler ve kemik iliği hücreleri arasındaki yakın iletişim ile gerçekleşir. Yapılan çalışmalarda osteoklast üretiminin temelde RANKL sistemi ve koloni stimüle edici faktör-1 ile kontrol edildiği gösterilmiştir²⁹. RANKL ve CSF-1 sistemi hematopoetik kök hücrelerin osteoklast üretim yoluna farklılaşmasını gen ekspresyonu yaparak sağlarlar. Üretilen osteoklastlar yeniden şekillenmenin olacağı bölgedeki polarize olmuş sedanter aktiviteye sahip yaşlı hücreler tarafından yüzey reseptörleri ve salgıladıkları sitokinler ile aktive edilirler. Aktive osteoklastlar metabolik olarak oldukça aktif ve hareket yeteneğine sahip hücrelerdir. Bu yeteneklerinden dolayı yıkım bölgesine göç edebilirler.

RANKL/RANK/OPG sinyal yolağı:

Osteoprotegerin(OPG) osteoblastlar tarafından üretilip ortama salınan, RANKL-RANK reseptör etkileşimini bloke ederek osteoklast üretimini ve aktivitesini durduran çözünebilir(solübl) bir proteindir^{19,21,23,30,31}. RANKL-RANK reseptör etkileşimi hematopoetik kök hücreden osteoklast üretimi ve farklılaşması için esansiyeldir. Bu yolağın OPG tarafından bloke edilmesi kemik metabolizması için yıkımı azaltacağından anabolik etki yapar³⁰. OPG salınımı aynı zamanda östrojen, bone morfojenik proteinler(BMP) ve transforming growth faktör- β (TGF- β) tarafından da uyarılır. Postmenapozal östrojen replasman tedavisinin bir amacı da OPG salınımını artırarak osteoklast üretimini ve aktivasyonunu inhibe etmek ve kemik üretimini artırarak gelişecek olan ve Ortopedik açıdan kırıklara, iskelet deformitelerine neden olabilecek postmenapozal osteoporozu engellemektir.

Yapılan çalışmalarda RANKL sisteminin aktivasyonu ile in vitro doz bağımlı osteoklast olgunlaşması görülürken, in vivo osteoklast üretiminin ve kemik yıkımının arttığı görülmüştür. Olgunlaşmış osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen bu süreç aynı zamanda birçok hormon ve sitokin tarafından da düzenlenir. RANKL ve IL-1 'in olgun osteoklastın yaşam süresini artırdığı da in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir.

24'ten fazla genin osteoklastogenezis ve osteoklast aktivasyonunu pozitif veya negatif yönde etkilediği gösterilmiştir. Bu genlerdeki bozulma olgunlaşmış osteoklastların gelişimini ve farklılaşmasını bozacağından klinik olarak değişik hastalıklara neden olacaktır. Osteopetrozis bu duruma örnek verilebilir.

2.2.1.1.2 Osteoklastların aktivasyonu²⁹:

İntegrin reseptörlerinin aktivasyonu sonucu osteoklastların aktivasyonu osteoklastların yıkımı başlatmasında merkezi role sahip mekanizmadır. İntegrin uyarısı içten dışa veya dıştan içe doğru iki farklı yönde gerçekleşebilir. Osteoklastların CSF-1(Koloni uyarıcı faktör-1) tarafından olgun formlarına dönüştürülmelerinden sonra içten-dışa yürüyen uyarı mekanizması ile uyarılması bu hücreler üzerindeki integrin reseptörlerinin sayı ve duyarlılığını artırır ve buna bağlı olarak da kemik yüzeyindeki integrin proteinine tutunma artar.

Osteoklastlar sitoplasmik uzantıları olan podozomları aracılığıyla kemik yıkımının gerçekleştiği alanı sıkıca çevreler ve yıkım sürecinin bu alan ile sınırlı kalmasını sağlarlar. Yıkımın gerçekleştiği bu bölgeye Howship's lakünası denilir²⁸. Podozomlarda bulunan integrinler dıştan içe seyreden uyarı mekanizması aracılığıyla kemik dokusundaki diğer hücrelerin integrin proteinleri ile bağlantı kurar ve bir sinyal iletimi sağlar. Bu sinyal birer fagosit

olan osteoklastların ATP6i kompleksi ile hidrojen(H^+) salınımını uyarır ve ortam asiditesini artırır. Buna ek olarak lizozomlardan metalloproteinaz ve katepsin-K gibi proteolitik enzimler de salınır. Yıkımın gerçekleştiği alanda hidrojen(H^+) iyonu salınımı ile düşen pH, minerallerin kemikten çözünmesini, metalloproteinazlar ise kemik matriksin hidrolizini gerçekleştirir. Kalsiyum, fosfor ve kollojen zincirleri gibi ortaya çıkan birçok yıkım ürünü osteoklastlar tarafından vesiküller içerisinde sitoplazmaya alınır. Daha sonra ephrinB2-ephB4 reseptör sistemi vasıtasıyla osteoblastlar ile osteoklastlar arasında bağlantı kurulur ve sinyal akışı sağlanır. Bu sinyal tarafından başlatılan yolak osteoblastların aktive edilmesini ve kemik yıkımının gerçekleştiği alanda yeni kemik yapımını başlatır.

Kemik yıkım-yapım döngüsünde osteoklastik aktivitenin sınırlandırılması, kemik yıkımı ile yükselen serum kalsiyum seviyesine yanıt olarak sentezi artan kalsitonin hormonu tarafından sağlanır. Kalsitonin, osteoklastlar üzerinde yer alan reseptörlerine bağlanarak, hücre içi siklik AMP'nin aracılığıyla kontrol edilen mekanizmalarla osteoklastları doğrudan inhibe eder.

2.2.1.1.3 Kemik yıkımının hormonal kontrolü

Bazı sistemik hormonlar, sitokinler ve lokal faktörler RANKL ekspresyonunu etkileyerek vücut kemik yoğunluğunun ve kalsiyum homeostazisinin düzenlenmesinde etkin rol alırlar²⁵. TNF- α , IL-1 β ve paratiroid hormon gibi kalsitropik proteinler, RANK sistemini aktive ederek kemik yıkımına ve Ca salınımına neden olmaktadır^{15,23,25}. Ayrıca organizmanın değişik bölgelerindeki T-lenfositlerin değişik nedenlerle aktivasyonu veya sayısının artması yukarıda bahsedilen TNF- α ve IL-1 β gibi birçok mediatörün dolaşımında artmasına, dolayısıyla kemikte osteoklastları etkileyerek kemiğin yıkımına neden olmaktadır. Kemik dışı organ ve sistemlerde ortaya çıkan primer

malignitelere bağlı gelişen osteoporoz ve kemik kırılğanlığında artış da bu mekanizma ile gelişmektedir.

Östrojen ve selektif östrojen modölatörleri gibi hormonlar ise OPG salınımını artırarak RANKL-RANK sistemini inhibe eder ve kemik üretimini artırır.

Kalsitriol bağırsakta kalsiyum ve fosfor emilimini artırır ve kemik mineralizasyonunun artırılması yönünde etki eder.

Growth hormon, IGF-1 ve IGF-2 hormonları iskelet gelişimi için esansiyel hormonlardır. Özellikle encondral kemik oluşumu sırasında kırıkdağ çatının oluşumunda etki gösterirler. Osteoblastların üretiminin ve yaşam süresinin artırılmasında etkindirler.

Glukokortikoidler ise kemik hücrelerini hem yıkım hem de üretim yönünde etkilerler. Osteoblastların mezenşimal kök hücrelerden farklılaşmasında esansiyeldir. Ancak olgunlaşmış osteoblastların aktivitesini inhibe ederler.

OPG proteinini kodlayan gendeki mutasyon sonucu insanlarda uzun kemik deformiteleri ve kifoz ile seyreden hiperfosfotasya (Paget hastalığı) gelişir.

2.2.1.2 Kemik yapımı

Kemik yapımından sorumlu temel hücre grubu osteoblastlardır. Dolayısıyla osteoblastların oluşum mekanizmalarının ve işlevlerinin bilinmesi kemik üretimini anlamamızda yardımcı olacaktır.

Farklılaşma ve olgunlaşmaları Canonical Wnt sinyal yolağı tarafından kontrol edilir^{16,20,32}.

Osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik yapımı olayları iki aşamada değerlendirilir.

1. Osteoblastogenezis (osteoblast üretimi)
2. Tamamiyle farklılaşmış osteoblastların aktivasyonu ile



Tablo 2.1: Kemik üretiminde ve yeniden şekillenmesinde osteoblastı etkileyen sinyal yolları

2.2.1.2.1 Osteoblastogenezis

Osteoblastogenesis tanım olarak mezenşimal kök hücrelerin osteoblastik yönde farklılaşması ve matürasyonu ile aktif osteoblast halini alması sürecidir. Bu farklılaşma ve matürasyon sürecinden değişik sinyal yollarını kullanan birçok farklı mekanizma etkin role sahiptir. Osteoblastogenezisi yöneten iki temel yolak mevcuttur. Bunlar transforming growth faktör ve kemik morfojenik proteinler aracılığıyla kontrol edilen yolak ve Wnt- β katenin sinyal yolağı tarafından kontrol edilen yolaklardır.

Transforming growth faktörler ve kemik morfojenik proteinler:

Transforming growth faktör- β (TGF- β) ve kemik morfojenik proteinleri(BMP) kemik gelişimi ve kemik yapısının korunmasında rol alan önemli mediatörlerdir. Bu mediatörler mitojen aktivated protein kinaz(MAPK) (R-SMAD ve CO-SMAD reseptörleri) yolağını aktive ederek kemik metabolizmasını etkilerler.

TGF- β 1 kemik dokuda en sık bulunan TGF türüdür. TGF- β 1 gen baskılaması yapılan farelerde gen aktivasyonu yapılanlara göre proksimal tibia metafizinin mineralizasyonunda azalma olduğu ve tibiaların daha kısa olduğu bulunmuştur. TGF- β 3 geninde delesyon bulunan farelerde yarı damak deformitesine rastlanılmıştır. Daha birçok TGF üzerine yapılan hayvan deneyi vardır. TGF- β 'ın etki mekanizması üzerine yapılan bir çalışmada, TGF- β 1 stimülasyonunun kemik matriks yapımını artırdığı ve osteoblast hücre üretiminin in vitro artırıldığı görülmüştür. Başka bir çalışmada ise erken dönemde TGF- β 1 osteoblast üretimini artırırken, uzun dönemde üretimi baskıladığı saptanmıştır. Endojen TGF- β inhibitörü, SMAD reseptörlerini bloke

ederek BMP sinyalini ve osteoblastların geç dönem olgunlaşmasını inhibe eder. TGF- β 'ın başka mediatörlerle de benzer karşı etkileri bulunmaktadır.

TGF- β proteinleri, normalde kemik yıkımını gerçekleştiren osteoklastlar tarafından ortama salınırlar. Bu nedenle de normalde kemik matriksinde yer alırlar. Mezenkimal kök hücreler farklılaşmasını uyararak ortamda osteoblast sayısının artmasını sağlarlar.

BMP-2,4,7'nin iskelet gelişimindeki önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. Çalışmalar BMP sinyal yolağının SMAD ve MAPK yolaklarını aktive ederek Runx ve Osx ekspresyonunu artırdığı ve böylelikle kemik oluşumunu artırdığını göstermiştir.

Wnt ve Wnt antagonistleri:

Bu mediatörler aracılığıyla kontrol edilen etki mekanizması hem aktive olmuş osteoblastlar üzerinde kemik matriks sentezinin kontrolünde hem de mezenkimal hücrelerde üzerinde osteoblastik farklılaşma kontrolünde etkilidir^{15,20,26,32}. Bu mekanizmada rol alan Canonical Wnt/ β -katenin sinyal yolağı, kemik gelişimi ve yeniden şekillenmesinde kilit rol oynar. Wnt sinyal sistemi aktive olunca, Wnt proteinleri low density lipoprotein reseptör-related protein-5(LRP-5) ve-6(LRP-6) reseptörleri için ko-aktivatör görevi görürler. Aktive olan reseptörler β -katenin yoluyla glikojen sentaz kinaz-3 (GSK-3)'ü inaktive eder ve kemik matriksinin osteoblastlar tarafından üretimini artırır. Bu yolaktaki LRP-5 mutasyonları osteoporozu neden olmaktadır.

Ayrıca β -katenin'in anabolik etkinliğinin dolaylı olarak osteoklastgenesis'i inhibe ettiği gösterilmiştir. β -katenin, osteoblastlardan

osteoprotegerin(OPG) salınımını uyarır. OPG osteoblast üzerindeki RANKL reseptörüne bağlanır ve sonuç olarak osteoklastogenesiz gerçekleşmez.

Sklerostin LRP-5/6 reseptörlerine bağlanarak Wnt sinyal yolağının çalışmasını inhibe eder.

2.2.1.2.2 Matürasyonunu Tamamlamış Osteoblastların Aktivasyonu

Aktive olmuş osteoblastların kemik matriks yapımı ve mineralizasyonunun gerçekleştirmesini, osteoblastogenesiste rol oynayan Wnt- β katenin sistemine ek olarak birçok farklı mekanizma kontrol eder.

Notch reseptörleri²⁶:

Kemik doku yapımının gerçekleşeceği, osteoklastik aktivite ile yıkım yapılmış olan alanlar osteoblastlar üzerinde yer alan notch reseptörleri denilen algaçlar ile tanınırlar. Notch reseptörleri ve ilişkili ligandları, hücre-hücre etkileşimini sağlayan, Notch sinyal yolağının başlatılmasında önemli olan transmembran proteinleridir. İskelet gelişimi ve kemik yeniden şekillenmesi sırasında Notch sinyal sistemi kilit öneme sahiptir. Ligandlar notch reseptörlerine bağlandığında reseptörün intrasitoplasmik bölgesini aktive ederek gen ekspresyonunu artırıcı etki sağlarlar. İn vivo çalışmalar notch reseptör yokluğunda kemik oluşumunun ve kan üretiminin durduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde notch reseptörünün intrasellüler parçası aşırı expresse edildiğinde osteoblastların arttığı gösterilmiştir.

Eph ve Ephrin Etkileşimi^{26,28}:

Eph ve Ephrin etkileşimi hem hücrel farklılaşma hem de kemik doku yeniden şekillenmesinde rol oynar. Eph ve Ephrin arasında bağlantı kurulmasının hücre farklılaşmasında önemli rol oynamakla birlikte kemik yeniden şekillenmesine dimorfik etkisi söz konusudur. Bu sistem hem osteoklastları hem de osteoblastları uyarır. Eph reseptörleri tirozin kinaz aktivitesine sahip reseptörlerdir. Eph(osteoblastlarda bulunur) ve Ephrin(osteoklastlarda bulunur) hücre yüzey molekülleridir. Eph-Ephrin etkileşimi osteoklastogenezisi inhibe ederken osteogenik farklılaşmayı uyarır. EphB4 aşırı ekspresyonunun farelerde aşırı kemik oluşturduğu görülmüştür. Ephrin B2 ayrıca PTH ve PTHrP proteinlerini aktive ederek osteoblast farklılaşmasını artırır.

PTH VE PTHrP^{23,30}:

PTH paratiroid bezlerden sentezlenen ve salınan, kemik metabolizması üzerinde etkisi olan bir hormondur. Paratiroid hormon related peptid(PTHrP) paratiroid hormonun etkisini göstermesi için esansiyel bir peptiddir. PTH VE PTHrP vücutta birçok organda üretilebilir ve otokrin yolla etkilerini ortaya çıkarabilirler. Kemik metabolizması üzerine PTH ve PTHrP'in iki yönlü etkisi vardır. Klinik araştırmalar PTH 'ın intermittan olarak düşük dozda salınımının kemik oluşumunu artırıcı etkiye, sürekli salınımının ise kemik yıkımını artırıcı etkiye sahip olduğu göstermiştir.

Birçok çalışma PTH'in osteoblastlardaki etkisini siklik AMP yolunu aktifleştirerek yaptığını göstermiştir.

Ayrıca PTH osteoblast apoptozisini inhibe ederek osteoblast sayısını artırmaktadır.

PTH insülin growth faktör-1 sentezini uyararak osteoblast farklılaşmasını ve olgunlaşmasını artırır. Bir β -katenin antagonisti olan Sklerostin üretimi de PTH tarafından inhibe edilir.

Leptin- Serotonin – sempatik sinir sistemi²⁶:

Leptin direkt yolla osteoblastları etkileyerek kemik oluşumunu inhibe eder. Leptin sempatik sinir sistemini üzerinden de osteoblastları etkiler. Merkezi sinir sistemi osteoblastları β 2 reseptör sistemi üzerinden etkiler. β 2 reseptör sisteminin uyarılması osteoblastların üretimini ve farklılaşmasını inhibe eder. Ayrıca leptin- β 2 reseptör etkileşimi RANKL reseptör sistemini aktive ederek de osteoklastogenezisi aktive eder. Dolayısıyla kemik yıkımını artırır.

Beyin sapı kökenli serotonin ise leptin ve merkezi sinir sistemi ile bağlantı kurarak kemik oluşumunu artırıcı etki yapar. Osteoblast üretimini artırır. Leptin beyin sapındaki serotonin reseptörlerine bağlanarak serotoninin kemik yapımını uyarıcı etkisini tersine çevirir. Ayrıca leptin serotoninin beyin sapından üretimini azaltır.

Bağırsak kökenli serotonin salınımı ise osteoblast üretimini ve kemik üretimini inhibe edici etkiye sahiptir. Lrp5 reseptörleri bağırsaktan bağırsak kökenli serotonin salınımını inhibe ederek kemik üretimini artırıcı etkiye de sahiptir. Bağırsak kökenli serotonin ise osteoblastlar üzerindeki Htr1 reseptörlerini uyararak CREB'leri etkiler ve osteoblastları inhibisyon yönünde etkiler.

Beyin sapı kökenli serotoninin etkisi, bağırsak kökenli serotoninin etkisine ağır basmaktadır ve kemik metabolizması üretim yönüne kaymaktadır.

2.2.1.3 Kemik yeniden şekillenmesini etkileyen faktörler^{8,30}

A. Sistemik regülasyonu

- i. Genetik Faktörler: Maksimum kemik kütlesi genetik faktörler tarafından belirlenir. Organizmada bulunan kemik kütlesinin %60-80'i genetik faktörlere bağlıdır. Zencilerdeki kemik kütlesi beyazlara göre fazladır. Ayrıca kemik kütlesi ebeveynlerden çocuklarına geçer ki bunu biz osteoporozla yatkınlığı olan annelerin çocuklarında daha fazla osteoporozla yakalanma olarak klinikte görmekteyiz.
- ii. Mekanik faktörler: mekanik yüklenmeler, kemiğin yüklenmeye adapte olacak şekilde yeniden şekillendirilmesini sağlar. Fiziksel aktivite düzgün kemik gelişimi için esansiyel öneme sahiptir. Musküler aktivite kemik yüzeyinde tensil bir kuvvet oluşturur ki, bu tensil kuvvetler osteositler tarafından algılanır. Bu uyarı kemiğin yeniden şekillenmesini düzenler. Kemiğin kollojen liflerinin dizilimi tensil kuvvete maruz kalan kısımda kuvvete paralel olacak şekilde düzenlenirken kompresyona maruz kalan kısımda ise kollojen dizilimi transvers olacak şekilde düzenlenir.
- iii. Kanlanma ve sinir uyarısı: kanlanma normal kemik gelişimi için esansiyeldir. Kemik, otonom sinir sistemi ve periferik duyu sinirleri tarafından uyarılır. Otonom sinir sisteminin endosteumda, periosteumda, kortikal kemikte reseptörleri bulunur. Nörolojik kusuru olan bireylerde kemik kırılabilirliğinde artışın ortaya çıkması, sinir uyarımının kemik yapım-yıkım sürecindeki etkisini gösteren bir bulgudur.
- iv. Beslenme ile ilişkili faktörler: Minimum günlük Ca alımı, yapılan çeşitli çalışmalarda 400mg/gün olarak bulunmuştur. Ayrıca alkol, sigara, kafein osteopeni için risk faktörüdür.

v. Hormonal faktörler:

Tiroid hormonu, hem osteoblastlardan osteoid matriks salınımı ve mineralizasyonu hem de osteoklast üretimini artırıcı etkiye sahiptir.

Paratiroid hormonu, RANKL sentezini doğrudan artırarak osteoklastogenezisi artırır.

Kalsitonin, osteoklast üretim ve aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltır.

Vitamin D3, steroid yapıda bir hormondur. Bazı yazarlar, kemik metabolizmasında kemik üretimi ve mineralizasyonunda artırıcı etkiye ek olarak osteoklast üretiminin lokal olarak düzenlenmesinde de etkili olduğuna inanmaktadır.

Androjenler, osteoblastlar üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla anabolik etki gösterirler. Androjen hormonların düzensizlikleri ile seyreden hastalıklarda düşük kemik yoğunluğu görülürken, androjen takviyesi yapılmış, epifizi kapanmamış gençlerde kemik kütlelerinde artış görülür.

Östrojenler, büyüme plaklarının kapanması ve iskelet sisteminin gelişimi için esansiyel hormonlardır. Organizmada osteoblast üretimini uyarıcı ve OPG salınımını artırıcı etkileri vardır.

Progesteron, osteoblastlar üzerindeki reseptörleri vasıtasıyla doğrudan anabolik etki yapmaktadır.

İnsülin, IGF-1 sentezini artırarak doğrudan ve dolaylı olarak matriks salınımını artırıcı etki yapmaktadır.

Glukokortikoidlerin kemik gelişimini artırıcı etkileri vardır. Ancak postnatal yüksek doz verilmesi IGF-1 üretimini ve BMP-2'in uyarılmasını baskılayarak kemik üretimini azaltır. Sonuç olarak glukokortikoide bağlı osteoporoz gelişmektedir.

Büyüme faktörleri kemik üretimini doğrudan osteoblastlar üzerindeki reseptörleri, dolaylı olarak da IGF-1 ile IGF-2 salınımı üzerinden artırır.

B. Lokal regülasyonu:

Kemik yapım-yıkım sürecinde etkileri olan büyüme faktörleri ve sitokinler, bu lokal faktörlerin sürece olan etkileri tablo 1'de özetlenmiştir.

i. Büyüme faktörleri:

ii. Sitokinler:

	<u>Kemik üretimini</u>	<u>Kemik yıkımını</u>	<u>Kemik yıkımını</u>
	<u>artıranlar</u>	<u>artıranlar</u>	<u>inhibe edenler</u>
<u>Büyüme(Growth)</u>	BMP-2,4,6,7	TNF, EGF, PDGF,	
<u>faktörleri</u>	IGF-1,2	FGF, M-CSF ve GM-	
	TGF- β , FGF ve	CSF	
	PDGF		
<u>Sitokinler</u>	IL-4,13, IFN ve OPG	IL-1,6,8,11, PGE1,2,	IFN- γ , IL-4
		PGG2, PGI2 ve PGH2	

Tablo 2.2: Kemik yapım-yıkım döngüsünün düzenlenmesinde rol alan lokal faktörler ve etkileri

2.3 OSTEOİNTEGRASYON

Osteointegrasyon ilk olarak Branemark tarafından tarif edilmiş bir terim olup canlı kemik ile yük taşıyan implant arasındaki biyolojik, yapısal ve fonksiyonel etkileşimi ifade eder¹. Branemark, canlı kemiğe uygulamış olduğu iki titanyum implant arasında kemiğin hareket ettiğini göstermesi üzerine araştırmalar bu mikrohareket ve kemiğin implanta vermiş olduğu biyolojik, yapısal ve fonksiyonel yanıt üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteointegrasyon klinik olarak kemik dokunun implant ile olan bağlantısını ve bu sayede implantın fizyolojik yükler altında daha uzun süre stabilite sağlayarak kemik dizilimin korunmasını ifade eder.

Branemark'tan sonra birçok araştırmacı osteointegrasyonun klinik önemini, anatomik, histolojik ve ultrastruktürel yapısını ortaya koyan çalışmalar yapmıştır. Bu karşılıklı etkileşimi irdelemek üzere yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda, kemiğin implant yüzeyine karşı ortaya koyduğu iyileşme cevabı ve implantın metal özelliklerinin kısa ve uzun vadede iyileşmeye olan etkileri gösterilmiştir.

Osteointegrasyonu anlayabilmek için kırık iyileşmesinin fazlarını ve dokunun implanta olan cevabını bilmek gerekir.

2.3.1 Dokunun implantasyona cevabı

Kemik dokuya implant uygulanması implantasyon tekniğine bağlı olarak değişik derecelerde bir doku hasarının oluşmasına neden olur. Bu hasara periost hasarını, vida uygulaması için delik açılmasını, intramedüller çivi ve artroplasti için spongiöz kemiğin oyulması ve yeniden şekillendirilmesini örnek gösterebiliriz. Dokunun bu hasara verdiği yanıt, normal kırık iyileşmesi

sürecinde rol alan hücreler ve biyolojik aktiviteyi kontrol eden lokal ve sistemik düzenleyicilerin rol aldığı bir osteogenetik yapım sürecidir.

Dokunun implantasyona verdiği yanıtı uygulanan implantın türüne, uygulama şekline, fiksasyon sırasında ortaya çıkan ısı tarafından 100-500 µm lik alanda ortaya çıkarılan osteosit hasarına ve fiksasyonun stabilitesine bağlıdır.

İmplantasyona bağlı kemik hasarını implant ile doku arasında hematoma oluşması, hematoma içine inflamatuvar ve mezenşimal hücre göçü ve bu hücrelerin farklılaşması, intramembranöz kemikleşme ile primer (woven) kemik oluşumu ve ardından oluşan primer kemiğin lamellar kemiğe yeniden şekillenmesi izler.

Kemik implant mesafesindeki hematoma içinde bulunan lökositler, trombositler, polimorfonükleer granülositler salgıladıkları sitokinler ve diğer çözünebilir büyüme ve farklılaşma faktörleri ile inflamatuvar süreci başlatırlar. Trombositler implant yüzeyine tutunarak bazı morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler(fosfotirozin üretimi, intrasellüler Ca salınımı, fosfolipid hidrolizi gibi) geçirirler. Bunun sonucunda kemik implant aralığında osteointegrasyonun gerçekleşeceği bir platform oluşur. Bu platform aynı zamanda osteojenik hücrelerin implantasyon sırasında hasar gören dokuya migrasyonunda ve farklılaşmasında rol alır. Migre olan ve farklılaşan bu osteojenik hücreler tarafından yeni immatür(primer) kemik oluşumu gerçekleştirilir. Daha sonraki süreçte bu immatür kemik yeniden şekillenme mekanizmaları ile lamellar kemiğe farklılaşır.

2.3.2 İmplant çevresi osteogenezis

İmplant çevresinde osteogenezis kemik ile implant arasında temas olup olmamasına göre iki farklı şekilde ortaya çıkar. Kontakt tip de dediğimiz

temasın olduğu implantasyonlarda süreç implant altındaki kemik dokusunun sadece remodelizasyonu şeklinde yürürken, non kontakt tip olarak isimlendirilen ve iki yüzey arasında temasın olmadığı durumda yeni kemik oluşumu ve bu kemiğin remodelizasyonu şeklinde ortaya çıkar.

2.3.2.1 Non-kontakt Tip Osteointegrasyon

Non kontakt tipte görülen osteointegrasyonda öncelikle implant çevresinde ince bir kalsifiye osteoid doku oluşur. Bu doku, kemik ve implant arasındaki boşluğu doldurma ve kemik üretiminde görevli olan hücreler ve neovaskülarizasyon için yüzey sağlar. Yeni kemik oluşumu, yaşlı ve hasar görmüş kemik yüzeylerin osteoklastlar tarafından resorbe edilmesi ile başlar. Resorpsiyon sahası daha sonra osteoblastik aktivite ile osteoid dokusu ile doldurulur. İmplantasyonun birkaç gün sonrasında osteoblastlar implant yüzeyi ile direkt temas halinde olup erken dönem kollojenmatriksini sentezler ve implant yüzeyinde immatür kemik tabakası oluşturur. İmplant çevresi kemik iyileşmesi oldukça geniş bir yüzeyde vasküler ve mezenşimal hücrelerin bu bölgeye göçü ile devam eder.

Erken dönemde oluşan immatür kemik dokusu, kemik ile implant aralığını doldurarak, dokunun implanta tutulumunu sağlar. Buna erken dönem biyolojik fiksasyon denir. Biyolojik fiksasyonu primer mekanik stabiliteden ayırt etmek gerekir. Biyolojik fiksasyon 10-14. günde oluşmaya başlar. Biyolojik fiksasyon, primer mekanik stabilite, implant yüzeyinin bio-mimetic yapısı, implant ile kemik yüzey arasındaki mesafe gibi biyofiziksel durumlardan etkilenir.

Erken biyolojik fiksasyonu takiben immatür kemik hızla yeniden şekillenme ile lamellar kemiğe dönüşür ve mineralize olur. İmplantasyonun

üçüncü ayında titanyum implantların çevresinde değişik miktarlarda woven ve lamellar kemik olduğu görülmüştür.

İmplant çevresi osteogenezisin başarısının düşmesinde özellikle osteojenik hücrelerin sayı ve aktivitesindeki düşüş, osteoklast aktivitesinde artış, kemik üretim ve yıkımı arasındaki dengenin kaybı, anormal hücre üretim oranı, sistemik ve lokal uyarılar, mekanik stress ve implant çevresi dokunun kanlanmasında azalma gibi nedenler sorumlu tutulmuştur. Kemikleşme damarlanma ile yakın ilişki içerisinde.

2.3.2.2 Kontakt tip Osteointegrasyon

Kemik doku ile yüzey temasın gerçekleştiği implantasyonda, implant altında kalan veya implant ile temas eden kemik yüzeyde ortaya çıkan yeniden şekillenme, kemik dokunun mekanik streslere ve yüklenmelere adapte olmasını sağlar. İmplant çevresi yeniden kemik şekillenmesi medüller kanalda ve kemik iliğinde bulunan osteoklastların, osteoblastların, mezenşimal hücrelerin ve organizmada bulunan bir çokhücre ve onların salgıladıkları faktörlerin uyumu çerçevesinde gerçekleşir.

2.3.3 Osteointegrasyonu etkileyen faktörler

Birçok faktör osteointegrasyonu artırarak veya inhibe ederek etki gösterir.

2.3.3.1 Osteointegrasyonu artıran faktörler

- i. İmplant dizaynı ve kimyasal bileşeni
- ii. İmplant yüzeyinin yapısı

- iii. İmplantın yüzeyi, şekli, üretildiği madde, uzunluğu, yarıçapı, kaplaması
- iv. Kemik iyileşmeye cevap kapasitesi
- v. Mekanik stabilitesi ve implanta uygulanan yüklenmenin niteliği
- vi. Adjuvant tedaviler: greftleme, osteojenik biyolojik kaplama, biofiziksel stimülasyon, farmakolojik ajanlar (simvastatin, bifosfanatlar)

2.3.3.2 Osteointegrasyonu azaltan faktörler

- i. İmplantın aşırı yüklenmesi ve implant-kemik ara yüzeyinde artmış mikro hareket
- ii. Uygun olmayan implant kaplaması
- iii. İmplantasyon alanına radyoterapi uygulaması
- iv. Farmakolojik ajanlar: siklosporin A, metotreksat, sisplatin, warfarin, düşük molekül ağırlıklı heparin, NSAİDs
- v. Hasta ile ilişkili faktörler: diyabet, romatoid artrit, osteoporoz, sigara içiciliği, renal yetmezlik, nütrisyonel yetmezlik

Değişik yapıdaki materyallerin şeklinin, uzunluğunun, çapının, implant yüzey kaplamasının klinik başarıyı artırdığı gösterilmiştir. Kemik ile implant arasında fibrotik doku kalmayacak şekilde uygun implant fiksasyonu yapılmasının yanı sıra osteointegrasyonun başarısındaki en önemli kriterlerden birisi de kullanılan materyalin biyouyumluluğudur. Paslanmaz çelik, krom kobalt ve titanyum en sık kullanılan implant materyalleridir.

Paslanmaz çelik temelde demir karbon alaşımıdır. Yapıya molibden, krom, az miktarda manganez ve silisyum da eklenmiştir (karbon çeliği). Vücutta korozyona maruz kalan paslanmaz çeliğin kemik tutunumunu artırmak için

günümüzde değişik metallere belli oranlarda birleştirilerek alaşımları üretilmektedir ve bu alaşımlar günümüzde ortopedik cerrahide plaklarda, vidalarda, kalça çivilerinde kullanılmaktadır.

Titanyum, ortopedik implant olarak sıklıkla kullanılan, biyouyumluluğu oldukça fazla ve korozyona karşı direnci yüksek olan, makrofaj ve fibroblastlara karşı toksisitesi olmayan, implant çevresi enflamasyon cevabını bozmayan bir materyaldir. Tantalum, alüminyum, niyobum, nikel, zirkonyum, hafnium gibi materyaller de titanyumun alternatifi olarak kemik tespitinde kullanılmaktadır.

İmplant yüzeylerinin günümüzde en sık kullanılan biyoseramik olan hidroksiapatit ile kaplanmasının osteointegrasyonu artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Hidroksiapatit (HA), kemik dokusunun inorganik yapısında olup, kalsiyum fosfat esaslı bir seramiktir. Hidroksiapatit ile kaplı implant kemiğe yerleştirildikten sonra hidroksiapatitte bulunan kalsiyum ve fosfor iyonları kemik ile implant arasındaki boşluğa salınır. İyonik yükü değişen implant yüzeyindeki hidroksiapatit molekülleri serum proteinlerine ve hücrel integrin reseptörlerine bağlanarak osteoblastik aktivasyona neden olurlar.

Metal yüzeylerin değiştirilmesi de osteointegrasyonu artırır. Metal implantların çevresinde implant tarafından salınan metal iyonları bulunur. Bu iyonların fazla salınması osteointegrasyonda görevli hücrelerin fonksiyonlarını ve farklılaşmasını bozacaktır. Bu yüzden implantların yüzeylerinin titanyum gibi biyouyumluluğu yüksek, iyon salınımı az bir materyal ile kaplanması osteointegrasyonu artıracaktır.

İn vitro yapılan çalışmalarda değişik yüzey tiplerinin kemik hücre farklılaşmasının ve mineralizasyonunun düzenlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. İmplantların yüzeylerinin pürüzlü hale getirilmesi osteoblastlarda bulunan integrin reseptörlerini uyararak hücrelerin farklılaşmasını, üretimini ve

lokal maddeler üretmesini sağlar. Ayrıca yüzeyin pürüzlü hale getirilmesi yüzey alanını genişleterek daha fazla trombosit ve monositin adezyonuna, daha fazla osteoblastın farklılaşmasına, üretimine neden olarak primer stabilitenin artırılmasını sağlar. Düzgün yüzey yapısına sahip implant uygulamalarında sadece kemik-implant arasında daha çok nonkontakt tip osteointegrasyon olurken, pürüz kazandırılmış implant uygulamalarında ise hem kontakt hem de nonkontakt tip osteointegrasyon görülür. Genel olarak pürüzlü implant uygulamalarında düzgün yüzeylilere göre daha iyi kemik implant tutunumu görülmüştür.

Cerrahi işlem sırasında cerrahi travmanın azaltılması da osteointegrasyonun gerçekleştirileceği bölgedeki hücrelerin ölümünü, salınan mediatörlerin kaybını, damarların zarar görmesini azaltacağından osteointegrasyonu olumlu yönde etkileyecektir. Bu yüzden implantasyon sırasında implantın uygulanacağı kemik bölgesinin serum fizyolojik ile yıkanmaması ve bölgedeki kanın aspire edilmemesi osteointegrasyonun başarısını artıracaktır. Bu mantık doğrultusunda son yıllarda biyolojik fiksasyon ve minimal invaziv cerrahi girişim kavramları geliştirilmiş ve buna uygun cerrahi teknik ve implant tasarımları ortaya konmuştur.

İmplant uygulamalarında primer mekanik stabilite çok önemlidir. Primer mekanik stabilite implantın mikro hareketine izin vermeyecek ve torsiyonel kuvvetlere karşı koyacak şekilde implantasyon sırasında kemik ve implant arasında oluşturulan tespittir. Eğer tespit sonrasında hareket ve instabilite söz konusu olursa, kemik ile implant arasında osteointegrasyon inhibe olacak ve kemik implant arası boşlukta fibröz membran oluşumu tetiklenecektir. Bunun sonucunda klinikte aseptik implant yetmezlikleri karşımıza çıkar. Primer mekanik stabilitesi yetersiz olan kalça artroplastilerinde sık görülen aseptabuler aseptik gevşemeyi buna örnek gösterebiliriz. Primer mekanik stabilite cerrahi

teknige, implant dizaynina ve uygulama bölgesine baglidir. Kortikal kemiğe uygulanan implantların primer mekanik stabilitesi kansellöz kemiğe uygulanan implantlara göre daha yüksektir. İmplantın mikro hareketinin erken dönemde engellenmesi implantın osteointegrasyonu için oldukça önemlidir. Bir çalışmada 20 mikron osilasyonlu hareket sonrası gelişen osteointegrasyonun yüksek dirence sahip olduğu ve bunun 40–150 mikron aralıklarındaki hareketlerde elde edilemediği gösterilmiştir.

Uygun kemik implant arası mesafe osteojenik hücrelerin migrasyonuna izin vereceğinden osteointegrasyonun oluşumunda etkili faktörlerden biridir. Aralık 500 mikrondan fazla olursa yeni kemik oluşumu etkilenecek ve boşluğun doldurulması inhibe olacaktır.

Osteointegrasyonda etkili olduğu bilinen diğer bir faktörde farmakolojik ajanlardır. Antihiperlipidemik olarak yaygın kullanılan Simvastatin kemik oluşumunu artıran bir ilaçtır.

Nonsteroid antiinflamatuvar olan ilaçların hayvanlarda 6 haftadan fazla verildiğinde kemik yoğunluklarını azalttığı gösterilmiştir. Warfarin kullanımının tutunma gücünü ciddi miktarda azalttığı gösterilmiştir. Enoxaparin, deltaparin ve fraksiyone olamamış heparinin kollojen sentez ve salınımını, matriksin mineralizasyonunu bozduğu gösterilmiştir.

Kemiğin metabolik özelliklerinin bozuk olması da osteointegrasyonu etkiler. Osteoporozda, osteointegrasyon yavaşlarken implant yetmezliği artmaktadır. Buna osteoporozla bağlı olarak biyolojik ve mekanik tespitin yetersiz olması neden olmaktadır. Ayrıca osteoporozda görülen artmış implant yetmezliği yapısal, biyolojik ve mekanik özelliklerde değişime neden olan birçok faktöre bağlıdır. Osteoporozda hücre proliferasyonunun, protein sentezinin, hücrelerin lokal faktörlere olan duyarlılığının ve mezenşimal hücre

sayısının azalması söz konusudur. Buna karşın osteoklastik aktivitede artış söz konusudur. İbandronat gibi osteoklastik aktiviteyi inhibe eden ajanların osteointegrasyonun artırılmasını sağlayabileceği gösterilmiştir.

Deminerale bone matriks poroz implantlarda osteointegrasyonu artırmaktadır. Bunu kemik-implant aralığını doldurarak mekanik ve osteoindüktif etkisiyle de biyolojik olarak gerçekleştirmektedir.

BMPs (BMP2,BMP7, osteogenik protein(OP-1)), büyüme faktörleri(PDGF, İGF-1, TGF β -1) gibi hormonlar da osteointegrasyonda görevli hücreleri etkileyerek osteointegrasyonu hızlandırmakta ve artırmaktadır. Bu hormonların implantların yüzeyine kaplaması da son zamanlarda kullanılan bir teknik olup osteointegrasyonu artırmaktadır.

Son dönemde implant yüzeylerinin bu ajanlar ile kaplanarak osteointegrasyonun artırılması gerçekleştirilmekte ve klinik olarak başarı ile uygulanmaktadır.

2.4 Kemik Metabolizmasında Etkili İlaçlar

Kemik dokunun normalde süregelen yapım-yıkım döngüsü bazı farmakolojik ajanlar tarafından değişikliğe uğratılmakta ve bu ajanlar zaman zaman bu süreci değiştirmek için tedavi amaçlı olarak kullanılmaktadır. Bunun dışında sistemik olarak kullanılan ilaçların bazıları da kemik metabolizmasını olumsuz yönde etkileyerek hem patolojik kırıklara hem de kırıkların tespitinde yetersizliklere neden olmaktadır.

Klinikte kemik kaybına ve osteoporozu neden olduğu bilinen ilaçlara örnek olarak kortikosteroidler, antikonvülzanlar, alüminyum içeren antasitler, aromataz inhibitörleri, kanser kemoterapotik ilaçlar, siklosporin A ve

takrolimus, heparin (>1 mo), lityum, metotreksat, medroksiprogesteron asetat, proton pompa inhibitörleri, SSRI, tamoksifen, tiazolidinedioner (pioglitazone, rosiglitazone), tiroid hormonları örnek gösterilebilir.

Klinikte kemik metabolizmasını düzenlemek için kullanılan ilaçlar; kalsiyum ile D vitamini preparatları, bifosfonatlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri(SERMS), seks hormonları ve steroidler, kalsitonin preparatları, paratiroid hormon ve deriveleridir. Bu ilaçlar osteoklastik aktiviteyi azaltarak kemik yıkımını azaltırken, osteoblastik aktiviteyi de artırarak kemik yapımını artırır. Aynı ilaçlar implant çevresindeki osteoblastik aktivitenin artışı yoluyla implant çevresi yeni kemik dokusunda artışa neden olurlar. Yapılan birçok çalışmada yukarıdaki ilaçların bu mekanizma ile kemik implant tutunumunu artırdığı gösterilmiştir.

2.4.1 Kalsiyum+ D vitamini Preparatları

Kalsiyum vücutta yüksek miktarlarda bulunan ve kemiğin ana inorganik komponentini oluşturan iyondur. İntrasellüler kalsiyum miktarı ile kıyaslandığında oldukça düşük seviyelerde bulunan ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu belli mekanizmalar ile sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir.

Kalsiyum, kemikte sıkı heksogonal hidroksiapatit ($Ca_5(PO_4)_3(OH)$) kristalleri formunda bulunur. Kemik ağırlığının %70'ini bu hidroksiapatit kristalleri oluşturur. Diş minesinde de oldukça yüksek oranda kalsiyum içerir. Hidroksiapatit kristalleri asiditeye karşı yüksek duyarlılığa sahiptir. Kan kalsiyum dengesi temelde üç hormon tarafından sürdürülür. Bunlar, paratiroid hormon(PTH), kalsitonin ve D vitamindir.

Kalsiyum ve D vitamininin kemik dokunun sağlığı üzerindeki etkileri son otuz yılda daha belirgin bir şekilde ortaya konulmuştur. Matkoviç ve arkadaşları,

gençlerde kalsiyum alımının kemik kütle ağırlığının belirlenmesinde önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Oral kalsiyum alımıyla hem kemik kütlelerinde artış hem de kemik doku kaybında yavaşlama görülür. Kemik kütlelerinde artışla ters orantılı olarak da kemik kırılabilirliği azalır. Vitamin D metabolizmasındaki eksiklik kendini bağırsaklardan az kalsiyum emilimi ve dolaylı olarak da PTH salınımında artış olarak göstermektedir. PTH artışı osteoklastları uyararak kemik yıkımını artırmaktadır. Dolayısıyla kalsiyum ve D vitamini paratiroid hormon üzerinden osteoklastik aktivitenin azaltılmasını sağlayarak kemik yapımını artırıcı etki göstermektedir.

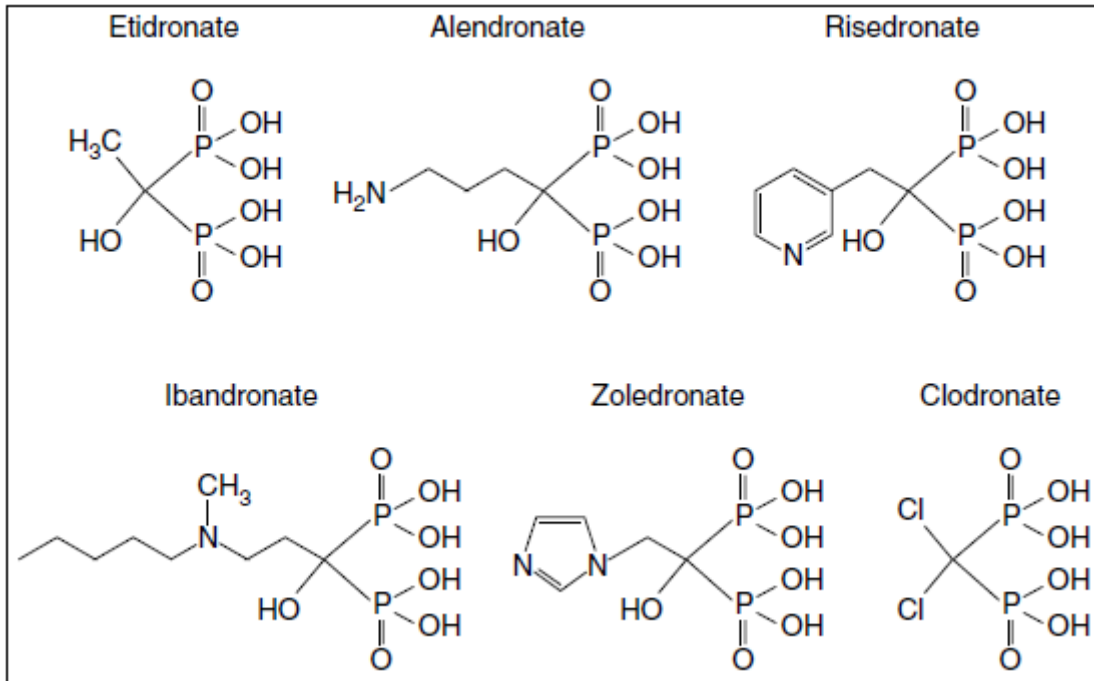
Bugün için bir insanın günlük alması gereken kalsiyum ve D vitamini miktarları konusunda fikir birliği yoktur. ABD’de bir kişinin alması gereken günlük kalsiyum miktarı 50 yaş üzerinde 1200mg, 50 yaş altında 1000mg olarak vurgulanmaktadır. Avrupa da ise bu miktar günde 700-800mg olarak kabul edilmektedir. Önerilen günlük D vitamini miktarı ise 400IU’dur.

2002 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından Barselona’da gerçekleştirilen toplantıda osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için birinci basamakta kalsiyum ve D vitamininin verilmesinin insanlar açısından faydalı, güvenilir ve etkili olacağına karar verilmiştir.

2.4.2 Bifosfonatlar

1970’li yıllarda etidronat ile kullanıma giren bifosfonatlar, kemik yıkımını oldukça etkili bir şekilde azaltan farmasötiklerdir. Etidronat ilk olarak Paget Hastlığında kullanılmıştır. Ardından daha potent bir bifosfanat olan pamidronat maligniteli hastalarda hiperkalseminin önlenmesinde kullanılmıştır. Ancak bifosfonatların osteoporoz, Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve iskelet metabolizması üzerine olan etkilerini araştıran deneysel çalışmalar 1990’lı yıllardan sonra yapılmaya başlanmıştır.

Bifosfonat grubu ilaçlar merkezde karbon atomuna bağlı iki fosfat grubu içerirler. Ayrıca bifosfonatların bu fosfat gruplarının dışında karbon atomuna bağlanan yan zincirleri vardır. Bu zincirlerin uzunluğu ve yapısı bifosfonatın gücünü belirler. Bifosfonatlar bu zincirlerde nitrojen atomu içerip içermediklerine göre iki gruba ayrılırlar. Nitrojen içeren bifosfonatların nitrojen içeren uzantısı düz (pamidronat, alendronat, ibandronat) veya siklik (risedronat, zoledronat) yapıda olabilir.



Şekil 2.7: Bifosfonatların kimyasal yapıları

Fosfat grupları bifosfonatların negatif yüklü olmalarını sağlar. Bu sayede molekül pozitif yüklü hidroksiapatit kristallerine bağlanarak kemik yüzeye sıkıca tutunur. Aylar ve yıllar boyunca bu ilaçların kemik yüzeyinde etki göstermelerinin nedeni bu sıkı bağlanmadır. Ayrıca kemik yeniden şekillenmesi ile de kemiğin iç kısımlarına inkorpore olurlar.

Nitrojen içeren bifosfonatlar osteoklastların içerisindeki farnesil difosfat sentazı inhibe ederler. Bu enzim mevalonat yolunuyla kolesterol üretimi sırasında kilit görevi görür. Bu yolun ara ürünleri membran proteinlerinin

regülasyonunda önemli rol oynarlar. Bu proteinlerin fenilasyonunun kaybı, osteoklastların kemiği yıkmasını engeller ve apoptoza gitmesine neden olur. Ayrıca erken osteoklast prekürsör hücrelerinin kemik yıkımı yapan olgun hücrelere dönüşümünü de engellerler.

Bifosfonatların nitrojen içeren zincirleri adenozin trifosfat analogları şeklinde metabolize edilir. Bu durum, osteoklast mitokondrisinde adenozin difosfat/ adenozin trifosfat dönüşümünü inhibe eder ve hücreyi apoptoza sürükler.

Bifosfonatların osteoblast üretimini ve farklılaşmasını uyarmak, osteoblast apoptozunu engellemek, osteoprotegerin sentezini artırmak gibi etkileri de vardır.

Bifosfonat tedavisinin gastrointestinal sistemde özofajit, mandibulada osteonekroz, halisünasyon ve atrial fibrilasyon gibi yan etkileri vardır. Uzun süreli tedavi sonrasında görülen önemli bir tedavi komplikasyonu da özellikle femur cisminde olmak üzere ortaya çıkan ikincil kemik kırıklarıdır.

İbandronat: İbandronat 2003 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde osteoporoz ilacı olarak piyasaya sürülmüş nitrojen grubu içeren 3.kuşak potent bir bifosfonattır. İbandronatın günlük 2,5mg, aylık 150mg kullanılan oral formu olduğu gibi 0,5-2mg/3ay intravenöz kullanılan formları vardır.

İbandronatın kırıkların azaltılmasına olan etkiliği vertebra kırığı olan 2946 postmenopozal kadın üzerinde yapılan BONE çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada ibandronat değişik dozlarda ve doz aralıklarında vertebra kırığı olan postmenopozal kadına verilmiştir. Çalışmanın sonucunda ibandronat verilen grupların hepsinde vertebral kemik mineral yoğunluğunda artış saptanmıştır. 3 yıllık yapılan takiplerde yeni oluşan vertebral kırık oranları ibandronat verilen

gruplarda plasebo grubuna göre düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada vertebra dışı kırıklar üzerinde fark gösterilememiştir.

Yapılan MOBILE çalışmasında ise ibandronatın aylık 150mg dozunda verilmesinin günlük, ayda 2x50mg ve ayda 1x100mg verilen gruplara daha fazla kalça kırık oranlarını azalttığı gösterilmiştir.

DIVA çalışmasında ise ibandronatın intermittan intravenöz uygulanmasının vertebra kırığını önlemede oral dozdan daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Christian Eberhardt³³ ve arkadaşları yaptıkları histolojik çalışmada yüksek doz ibandronat verilen grupta osteointegrasyonun düşük doz verilen grup ile kontrol grubuna göre daha yüksek oranda olduğunu göstermişlerdir.

2.4.3 Paratiroid Hormon

PTH 84 aminoasitten oluşan ve yarı ömrü dört dakika olan oldukça küçük bir proteindir. Serum kalsiyum düzeylerinin düşmesi ile paratiroid bezden salınımı gerçekleşir. PTH da böbreklerden kalsiyum emilimi ve kemikten kalsiyum salınımını artırarak kan kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir.

PTH'ın kemikteki net etkisi osteoklast aktivasyonu yaparak kemik yıkımını artırmaktır. PTH osteoblastlar üzerinden M-CSF ve RANKL salınımını artırır. Her iki mediatör osteoklastların üretimini artırır. Bunun dışında PTH böbreklerden vitamin D3 üretimini artırır. Klinikte PTH preparatları sekonder hiperparatiroidinin tedavisinde kullanılır.

Literatür incelendiğinde bifosfonat kullanımına bağlı ikincil atipik yerleşimli kırıklar görüldüğü vurgulanmaktadır. Son çalışmalarda paratiroid hormonun bu ikincil kırıkların tedavisinde kullanılmasının kemik kalitesini artırdığına dair bulgular mevcuttur³⁴⁻³⁷.

2.4.4 Kalsitonin

Kalsitonin negatif feedback mekanizması ile kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesini sağlayan endojen bir hormondur. Osteoklastik aktivitenin inhibisyonu sonrası kan kalsiyum konsantrasyonunu azaltır. Kalsitonin, postmenopozal osteoporozun önlenmesinde diğer farmakolojik ilaçlarla kıyaslandığında daha düşük bir etkinliğe sahiptir. Bu nedenle ilk tercih edilen tedavi ajanı değildir. Piyasada kullanılan kalsitonin somon balığından elde edilen veya kimyasal olarak sentezi edilen kalsitonin analogudur.

Kalsitonin intranasal kullanılması postmenopozal osteoporozu olan kadınlarda vertebra kemik mineral dansitesini(BMD) %3 oranında artırırken kalça BMD'i üzerine etkisi saptanmamıştır.

2.4.5 Östrojen

Östrojen eksikliğinde kemik yoğunluğunda azalma olduğu ve östrojenin progesteron ile kombine edilen veya edilmeyen preparatlarının hastalara verilmesinin kemik kütlelerinde artış yaptığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Postmenopozal östrojen replasman tedavisinin vertebral ve non vertebral kırıkları azalttığı çalışmalar ile gösterilmiştir.

Yakın zamana kadar östrojen replasman tedavisi postmenopozal osteoporoz tedavisinde ilk sıra tedavi olarak uygulanmakta idi. Yapılan iki geniş randomize çalışmada hormon replasman tedavisinin kadınlarda meme ve endometrium kanseri, venöz tromboemboli, iskemik kardiyak ataklar ve kognitif bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle östrojen replasman tedavisinden uzaklaşarak yeni tedavi modalitelerine yönelinmiştir.

2.4.6 Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri(SERM's)

SERM'ler, östrojenin meme ve endometrium üzerine olan olumsuz etkilerine neden olmadan östrojen gibi östrojen reseptörlerine bağlanarak kemik kalitesini artırır. Şu an osteoporoz tedavisinde kullanılan SERM'ler Bazedoxifene ve Raloksifen'dir.

Raloksifen: Raloksifen osteoporozun hem önlenmesinde hem de tedavisinde kullanılmaktadır. Raloksifen iskelet sisteminde östrojen reseptörlerine bağlanarak agonistik etki gösterirken meme ve endometriumdaki reseptörler üzerinden antagonist etki gösterir. Dolayısıyla raloksifen hem osteoporozun hem de meme kanserinin önlenmesinde kullanılan bir ilaçtır.

Raloksifen verilen kadınların 36 aylık izlemleri sonrasında raloksifen grubunda vertebral kırık geçirme oranlarının %30-50 oranında azaldığı gösterilmiştir(Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation(MORE) çalışması). Bu çalışmada kalça ve vertebra kemik mineral yoğunluğunda Raloksifen grubunda artış olduğu da gösterilmiştir. Ayrıca 8 yıllık takip sonrasında miyokardial enfarktüs, strok, endometrial hiperplazi-kanser, over kanseri, meme kanseri ve postmenopozal kanama oranlarında artışın olmadığı gösterilmiştir.

Raloksifenin yan etkileri ise sıcak basması ve kas kramplarıdır. Venöz tromboemboli hikâyesi olan hastalarda kontrendikedir.

Yukarıdaki belirtilen ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalarda kemik mineral yoğunluğunda, sertliğinde ve mikro mimarisinde artış olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla ibandronik asit ve kalsiyum-D vitamini tedavilerinin de osteointegrasyon için gerekli olan kemik yapımını, kemik direncini ve implanta sağlanacak primer mekanik stabiliteyi artıracığından osteointegrasyon üzerine olumlu etkileri olacağı literatürdeki bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı bünyesinde, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığınca yetkilendirilmiş olan Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı A.Ş. tarafından alınan 04.01.2012 tarih ve 31 sayılı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen toplam 45 dişi Sprague- Dawley cinsi rat kullanılmıştır.

Ratlar rastgele her grupta 15 hayvan olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Tüm gruplarda aşağıda detayları verilmiş olan cerrahi teknikle sol femurlara retrograd olarak intramedüller Kirshner teli yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olan Grup A ratlarda herhangi bir medikal tedavi uygulanmamıştır. Grup B ratlarda 6 hafta boyunca nazogastrik sonda yoluyla günlük 37,5mg kalsiyum ve 25IU D vitamini(Kaldeos® Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.) verilmiştir. Grup C'de yer alan ratlara ise subkütan yolla tek doz 25µg ibandronik asit(Bonviva® 3mg/3ml Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi) verilmiştir. Grup A ve C'de bulunan ratlara da Grup B ile eşit seviyede stres yaratmak amacıyla nazogastrik sonda yerleştirilmiştir.



Şekil 3.1: Kalsiyum+ D vitamini (Kaldeos® Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.)



Şekil 3.2: İbandronik asit (Bonviva® 3mg/3ml Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi)

3.1 İmplantların Hazırlanması

Uygulanacak çalışmada kullanılacak olan Kirshner telleri 1mm çapta paslanmaz çelikten yapılmış olup Biomet firması tarafından herhangi bir bedel belirtilmeden çalışmamız için hibe edilmiştir.

3.2 Cerrahi Girişim

Tüm ameliyathane koşullarında ve genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Anestezik olarak Ketamin (Ketalar®, Phizer, Türkiye) 50mg/kg ve Xylazine (Rompun®, Bayer, Türkiye) 10mg/kg kombinasyonu kullanılmıştır. Anestezik kombinasyonu sağ kasıktan intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Ameliyat öncesi ratların sol alt ekstremiteleri temizlenerek traş edilmiş, saha %7,5 povidon iyot (Batticon®, Adeka, Türkiye) çözeltisiyle uygun şekilde temizlendikten sonra steril olarak örtülmüştür. Ardından ratların diz bölgesinde 1 cm'lik medial parapatellar insizyon ile girilerek künt diseksiyonla eklem kapsülüne ulaşılmış ve artrotomi yapılmıştır. Artrotomi sonrası Grup A,B ve C'deki bütün ratlara femur interkondiler alandan retrograt yöntemle 1,5cm uzunluğunda ve 1mm kalınlığında Kirshner teli intramedüller olarak gönderilmiştir. Telin gönderilmesinde 1200devir/dk hız ile çalışan elektrikli delici kullanılmıştır. İşlemin ardından kapsül 5/0 vicryl ile cilt 4/0 prolene ile kapatılmıştır.



Şekil 3.3: Cerrahi alan temizliği ve sterilizasyonu



Şekil 3.4: Medial parapatellar kesi ile femur distaline ulaşım



Şekil 3.5: 1mm çaplı K-telinin femur medullasına retrograd olarak yerleştirilmesi



Şekil 3.6: Yaranın kapatılması



Şekil 3.7: İntramedüller yerleştirilen K-telinin radyolojik görüntüsü

Cildin kapatılmasını takiben yaralara %7,5 povidon iyot ile pansuman yapılmıştır. Ratlar farklı kafeslerde normal diyetle beslenmiş, aktivite kısıtlamasına gidilmemiştir. Ratlar sakrifiye edilmeden önce veteriner hekim kontrolünde 6 hafta uygun bakım yapılmıştır. Cerrahi girişim sonrası 6. haftanın tamamlanmasının ardından tüm ratlar karbondioksite maruz bırakılarak sakrifiye edilmiştir. Çalışma sırasında 3 adet rat anestezi ve cerrahi sırasında, Grup A ve B'de birer rat 6 haftalık izlem süresinde farklı zamanlarda ölmüştür. Grup A'da bir rat, Grup C'de ise iki rat Kirschner telinin intramedüller olarak yerleştirilememesi nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. Tüm ratların sakrifikasyonları sonrasında sol femur kemikleri alınmıştır. Bu kemikler implant kemik tutunumunu değerlendirmek üzere histomorfometrik ve mekanik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Kemikler mekanik ve histomorfometrik inceleme gerçekleştirilmeden önce mekanik test sisteminin kurulması aşamasında gruplarına göre ayrılarak 4 hafta süreyle %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde bekletilmiştir.

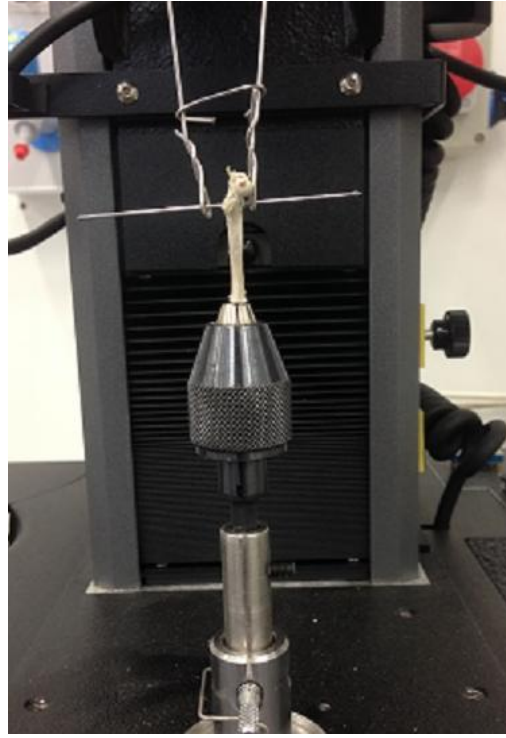


Şekil 3.8: Sakrifikasyon sonrası femurların rezeksiyonu

3.3 Mekanik değerlendirme

Tüm gruplarda intramedüller K teli ile kemik arayüzeyindeki tutunma düşük kapasiteli çekme sistemi ile değerlendirilmiştir. İmplant kemik tutunumu implantın çekilmesi sırasında çekme kuvvet direnci ölçülerek hesaplanmıştır. Bu ölçümü yapabilmek için femurların distal 0,5cm'lik kısmı intramedüller K-tellerine herhangi bir kuvvet uygulanmadan tel çevresinden çıkarılarak 0,5cm'lik serbest tel ucu elde edilmiştir. Ardından femur proksimal metafizinden diafize tam dik olacak şekilde bikortikal elastik olmayan bir tel geçilmiştir. Femur distalindeki serbest tel ucu ve proksimalindeki transvers tel çekme sisteminin çeneleri arasına tespit edilmiştir.

Tüm femurlarda 2mm/dk hız ile çekme işlemi gerçekleştirilmiş ve implant kemik ara yüzeyinin bu çekme işlemi sırasında göstermiş olduğu maksimum direnç gücü N.m cinsinden kayıt altına alınmıştır. Her bir grupta çekme direnci için ortalama değer elde edilmiş ve gruplar arasında bu değerler için istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır.

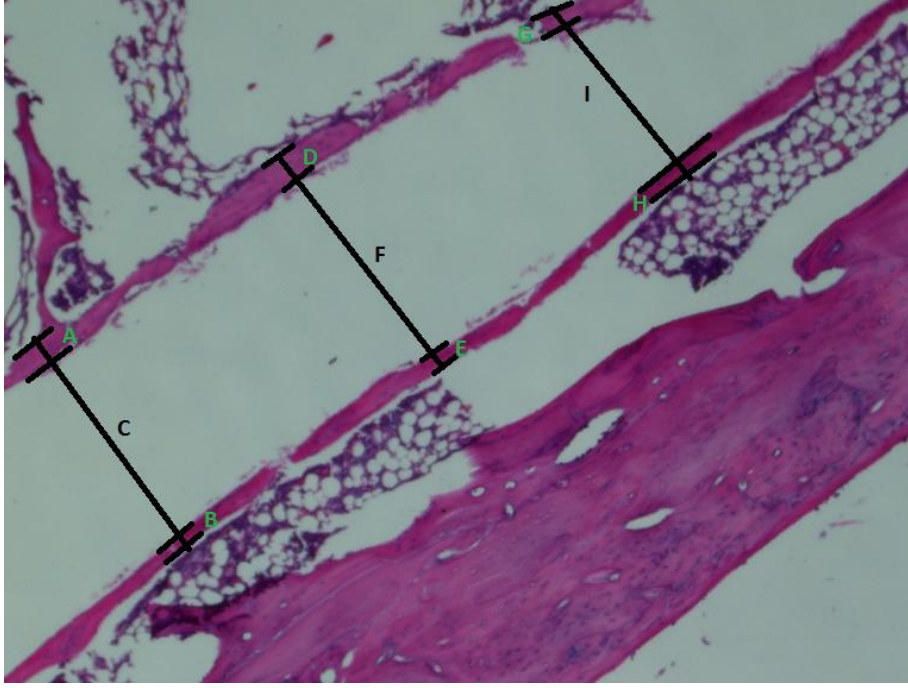


Şekil 3.9: Instron 5944 (Instron Inc., USA) cihazı

3.4 Histomorfometrik İnceleme

Mekanik test sonrası her gruptan rastgele seçilen beşer adet femur histolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla kemikler %10'luk formaldehit solüsyonunda fikse edilerek %10'luk nitrik asit/formalin çözeltisinde 1 gün bekletilip dekalsifiye edilmiştir. Rutin doku takip prosedürü uygulanan ve parafin blokları oluşturulan dokulardan 5 mikronluk seri longitudinal kesitler alınarak hematoksilin eozin(HE) ile boyanmış ve doku örnekleri ışık mikroskopunda değerlendirilmiştir. Değerlendirmede her bir örnek için, implantın geçtiği üç değişik seviyede implant çevresinde oluşan yeni kortikal kemik kalınlığı ölçülmüştür. Ölçülen üç değer ortalaması ile implant çapı

arasındaki orantısal ilişki hesaplanmıştır. Her bir grup için elde edilen implant çevresi yeni oluşan kortikal kemik kalınlığı/ implant çapı oranları (osteointegrasyon endeksi(Oint-E)) diğer gruplarla istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.



Şekil 3.10; Histolojik incelemede implant çevresi yeni kemik(A+B+D+E+G+H) / implant çapı(C+F+I) oranının(Oint-E) hesaplanması

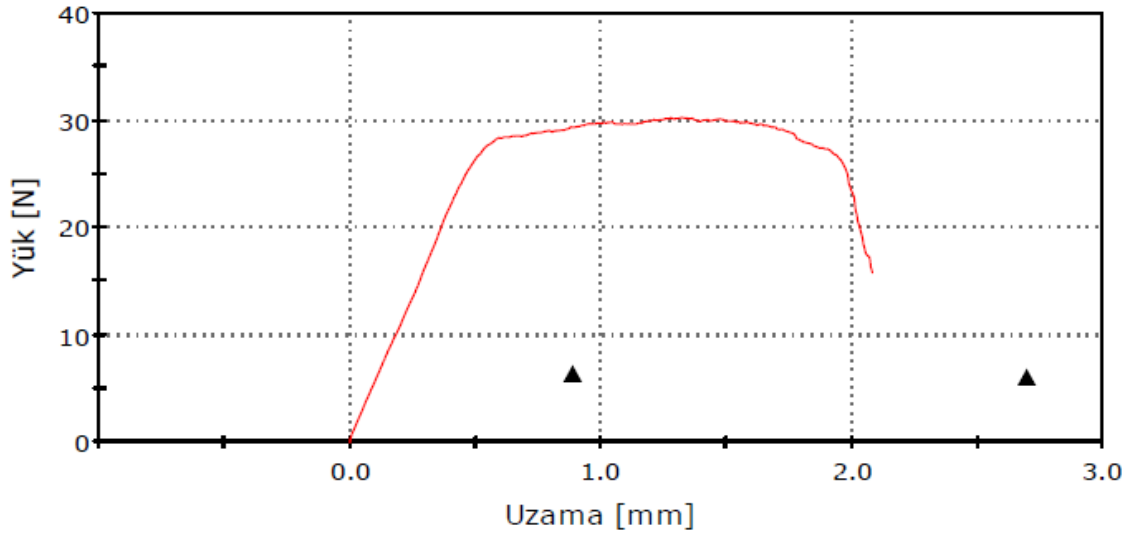
3.5 İstatistiksel analiz

Gruplar arası çekme dirençleri ve kortikal kemik/implant çapı oranlarının ikili istatistiksel analizinde her bir grup için örneklem sayısının 30'un altında olması nedeniyle parametrik olmayan Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Tüm grupların toplu olarak karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0(SPSS Inc, IL, USA) istatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir

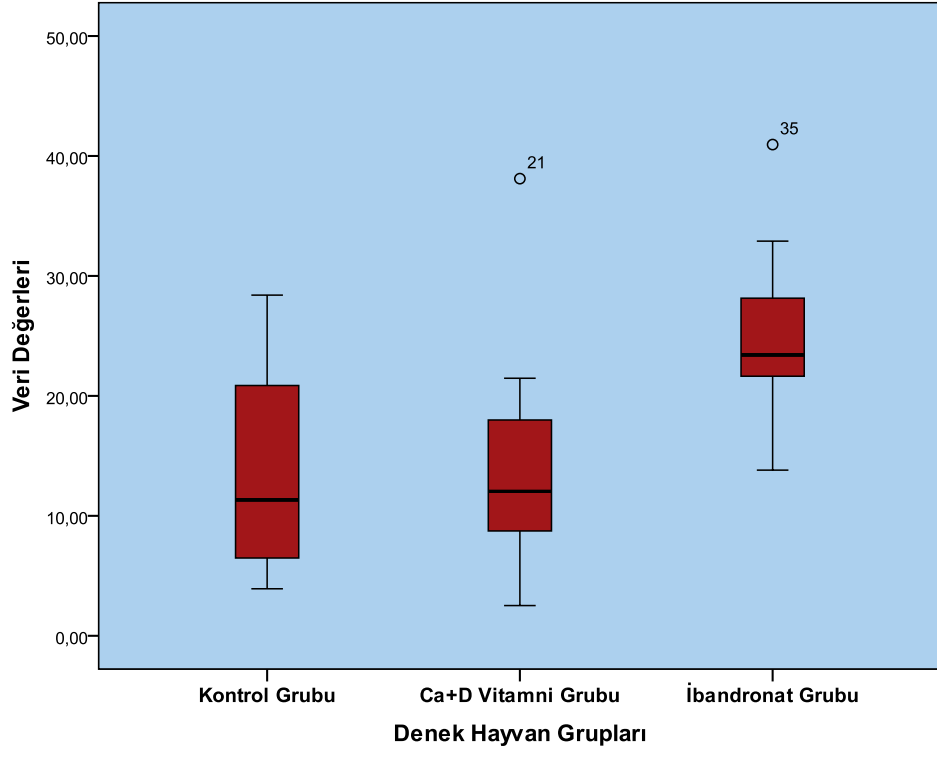
4.BULGULAR

4.1 Mekanik Test

Mekanik değerlendirmenin ilk aşamasında tüm gruptaki örneklerde maksimum çekme direnci kuvvetleri ölçülmüştür. Yük altında implantta meydana gelen yer değiştirme miktarını gösteren grafik Şekil 25’de gösterilmektedir. Tüm grupta her bir örnek için elde edilen maksimum çekme dirençleri Grafik 1’de verilmiştir. Her grupta mekanik teste tabi tutulan örneklerin maksimum çekme dirençleri kullanılarak grup için ortalama çekme direnci elde edilmiştir. Gruplara ait çekme dirençleri grafik 2’de verilmiştir.



Grafik 4.1: Mekanik değerlendirme sonrası çekme g grafiği



Grafik 4.2: Tüm grupların değerlendirilmesi

<u>Ölçülen maksimum çekme direnci (N)</u>			
	<u>Grup A</u>	<u>Grup B</u>	<u>Grup C</u>
1. <u>örnek</u>	3,92	17,99	30,25
2. <u>örnek</u>	28,4	21,06	13,81
3. <u>örnek</u>	20,85	12,04	22,3
4. <u>örnek</u>	21,66	9,3	25,42
5. <u>örnek</u>	6,36	15,22	24,34
6. <u>örnek</u>	20,88	6,11	22,49
7. <u>örnek</u>	5,77	3,52	14,29
8. <u>örnek</u>	12,88	21,47	20,98
9. <u>örnek</u>	9,78	38,11	26,04
10. <u>örnek</u>	13,89	2,52	40,95
11. <u>örnek</u>	6,61	12,15	32,9
12. <u>örnek</u>	9,57	9,24	22,33
13. <u>örnek</u>		8,74	

Tablo 4.1: Her bir gruptaki örneklerden ölçülen maksimum çekme direnç değerleri

Buna göre Grup A'da toplam 12 adet örnek mekanik teste tabi tutulmuş ve bu örnekler için ortalama çekme direnci gücü 13,38N(3,92-28,40) olarak hesaplanmıştır.

Grup B’de toplam 13 adet örnek mekanik teste tabi tutulmuş ve ortalama çekme direnci gücü 13,65N(2,52-38,11) olarak bulunmuştur.

Grup C’de toplam 12 adet örnek mekanik teste tabi tutulmuş ve ortalama maksimum çekme direnci gücü 24,67N(13,81-40,95) olarak bulunmuştur.

Bu bulgular tablo 4’de özetlenmiştir.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	12	13,38	±7,84	3,92	28,40	0,001
	Ca+D Vitamini	13	13,65	±9,51	2,52	38,11	
	Ibandronat Grubu	12	24,67	±7,51	13,81	40,95	

Tablo 4.2: Tensil gücün istatistiksel değerlendirilme verileri

Çalışmanın ikinci aşamasında Kontrol grubu, Kalsiyum-D vitamini tedavisi alan ve ibandronat alan grubun maksimum çekme dirençleri karşılaştırılmıştır.

Kalsiyum-D vitamini tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubuna ait ortalama değerler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür. Bu karşılaştırmada p değeri 0,828(>0,05) olarak ölçülmüştür.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	12	13,38	±7,84	3,92	28,40	0,828
	Ca+D Vitamini	13	13,65	±9,51	2,52	38,11	

Tablo 4.3: Kontrol grubu ile Kalsiyum-D vitamini grubunun karşılaştırılması

Ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun ortalama değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda ortalama maksimum çekme direnci

değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırma için p değeri 0,001(<0,05) olarak hesaplanmıştır.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	12	13,38	±7,84	3,92	28,40	0,001
	Ibandronat Grubu	12	24,67	±7,51	13,81	40,95	

Tablo 4.4: Kontrol grubu ile ibandronat grubunun karşılaştırılması

Ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun ortalama değeri kalsiyum-D vitamini tedavisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ibandronik asitle tedavi edilen grupta ortalama maksimum çekme direnci değerinin kalsiyum-D vitamini verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bu karşılaştırma için p değeri 0,001(<0,05) olarak hesaplanmıştır.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minimum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Ca+D Vitamini	13	13,65	±9,51	2,52	38,11	0,001
	Ibandronat Grubu	12	24,67	±7,51	13,81	40,95	

Tablo 4.5: Ibandronat ile Kalsiyum-D vitamini gruplarının karşılaştırılması

4.2 Histomorfometrik inceleme

Çalışmanın son aşamasında her gruptan rastgele seçilen beşer adet örnekte implant çevresinde oluşan yeni kemik kalınlığı ölçülmüş, bu değer ve implant kalınlığı değeri kullanılarak osteointegrasyon endeksi(Oint-E) hesaplanmıştır. Her grubun Oint-E'leri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	5	0,038	±0,011	0,024	0,050	0,008
	Ibandronat Grubu	5	0,148	±0,108	0,078	0,342	
	Ca+D Vitamini	5	0,053	±0,017	0,040	0,080	

Tablo 4.6: Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilme verileri

Kontrol grubu ile kalsiyum-D vitamini grubunun Oint-E'leri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu analizde p değeri 0,172(>0,05) olarak ölçülmüştür.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	5	0,038	±0,011	0,024	0,050	0,172
	Ca+D Vitamini	5	0,053	±0,017	0,040	0,080	

Tablo 4.7: Kontrol grubu ile kalsiyum- D vitamini grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Kontrol grubu ile ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun Oint-E'leri karşılaştırıldığında ibandronik asit grubunda endeksin daha yüksek olduğu ve iki grup arasında bu açıdan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu analizde p değeri 0,009(<0,05) olarak ölçülmüştür.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değer	Maksimum değer	P değeri
Denek Hayvan Grupları	Kontrol Grubu	5	0,038	±0,011	0,024	0,050	0,009
	Ibandronat Grubu	5	0,148	±0,108	0,078	0,342	

Tablo 4.8: Kontrol grubu ile ibandronat grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

Son olarak kalsiyum- D vitamini grubu ile ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun Oint-E'leri karşılaştırıldığında ibandronik asit grubunda endeksin daha yüksek olduğu ve iki grup arasında bu açıdan farkın istatistiksel

olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu analizde p değeri 0,016(<0,05) olarak ölçülmüştür.

	Grup	N	Ortalama	S.hata	Minumum değeri	Maksimum değeri	P değeri
Denek Hayvan Grupları	İbandronat Grubu	5	0,148	±0,108	0,078	0,342	0,016
	Ca+D Vitamini	5	0,053	±0,017	0,040	0,080	

Tablo 4.9: İbandronat grubu ile kalsiyum- D vitamini grubunun Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA

Günümüzde yaşam kalitesindeki ve standartlarındaki artışa paralel olarak ortalama yaşam süresi de belirgin olarak artmıştır. Yaşlı popülasyonundaki bu artış hem osteoporoz gibi metabolik kemik hastalıklarına bağlı olarak gelişen kırık insidansını hem de dejeneratif eklem hastalıklarına bağlı gerçekleştirilen artroplasti girişimlerinin sayısını artırmaktadır. Kemik yapımı üzerinde tek başına bile oldukça olumsuz etkileri olan ileri yaş faktörüne ek olarak, kemik dokuda olumsuz etkileri olan osteoporoz gibi metabolik hastalıklar ile kronik sistemik hastalıkların varlığı, bu hastalıklar nedeniyle birçok farklı ilaç kullanılıyor olması, hem kırık iyileşme sürecini hem de osteointegrasyon gerektiren artroplasti gibi tedavilerin başarısını olumsuz şekilde etkilemektedir^{38,39}. Tüm bu faktörlere bağlı olarak ileri yaş hasta grubunda kırık tedavisi ve artroplasti uygulamasında aseptik implant gevşemesi, implant yetmezliği, kaynama gecikmesi veya yokluğu gibi sıkıntılar ortaya çıkmaktadır⁷.

Günümüzde total diz ve kalça artroplastilerinden sonra revizyon oranları yaklaşık %10 civarındadır^{40,41}. Kalça artroplastisinde %79, diz artroplastisinde de %70'e varan oranlarda bu revizyon nedeni aseptik gevşeme ve instabilitedir⁴². Aseptik gevşemenin yapılan çalışmalarda osteointegrasyonu olumsuz yönde etkileyecek birçok nedenden dolayı olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenler hastaya, implanta ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olan nedenler olarak üç grupta incelenebilir^{40,43}.

Osteointegrasyonu bozan hastaya bağlı nedenler arasında preoperatif tanı yetersizliği, implant uygulanan kemik doku kütlelerinde azalma, vücut kitle endeksinde artış, hastanın metabolik durumunun bozukluğu, genetik ve ek sistemik hastalıklarının varlığı sayılabilir^{38,44,45}. Osteoporoz gibi kemik kütlelerinde azalmayla seyreden hastalıklarda, yaşlılıkla beraber ortaya çıkan anormal osteoblast üretimi ile osteoklastik aktivasyonun arttığı ve kemik hücreleri arasındaki sinyal iletişiminin bozulduğu gösterilmiştir⁷. Bununla

birlikte yaşıllıkta ortaya çıkan hormonal değışiklikler de uygulanan implant çevresindeki kemik üretimini azaltmakta ve kemik yıkımını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda osteoporozda kemik implant tutunumunun azaldığı gösterilmiş, bu etkileşimde ortaya çıkan histopatolojik değışiklikler net bir şekilde ortaya konmuştur⁷.

Kırık tespitinde ve artroplastide kullanılan implanta ve uygulanan cerrahiye bağı gelişen aseptik gevşeme üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır^{42,46-49}. Artroplasti sonrası aseptik gevşemenin en sık nedeni debris tarafından başlatılan inflamasyondur⁴². Ayrıca bu partiküller implant yüzeylerindeki hidrostatik basıncı artırarak implantlar arasındaki uygunsuz hareket miktarını artırmakta ve bunun sonucunda da debris daha da artmaktadır. Temas eden yüzeyler arasındaki uyumsuzluk, bağı dengesindeki bozukluk, çimentolama tekniğı gibi nedenler de hem debris oluşumuna ve enflamatuvar sürecin başlatılmasına hem de osteointegrasyon için gerekli olan mekanik instabilitenin bozulmasına neden olarak aseptik gevşemeye neden olmaktadır.

Tüm bu nedenler, daha iyi kemik implant tutunumu elde edebilme gereksinimi doğurmuş ve birçok araştırmacı implantasyon sonrası osteointegrasyonu etkileyebilecek değışik faktörler üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bundan dolayı ilk olarak interpozisyon artroplastisi şeklinde başlayan, cam ile devam ederek ardından metal implantlara geçilmesi ve bununla da yetinilmeyip metallere alaşımlar halinde kullanılması hep daha iyi kemik implant tutunumu elde etmek için yapılan çalışmaların bir sonucudur⁵⁰.

İmplantların içeriğinde kullanılan bu materyaller osteointegrasyon üzerine etkili olmakla beraber tek başlarına osteointegrasyonun artırılmasında yeterli olmamıştır. Bu nedenle yapılan ileri çalışmalarda implant yüzey yapısının (poroz olup olmaması), şeklinin, kaplama özelliklerinin de kemik implant tutunumu

üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir⁵¹. Osteointegrasyonu artırmak için implant yüzeyi parlatılarak fibröz tutunma, pürüzlendirilerek ya da kumlanarak da biyolojik kemik doku oluşumu tetiklenmiştir.

İmplantların ve protez yüzeylerinin biyoaktif maddeler ile kaplanarak osteoindüksiyon yoluyla tutunumu artıracığı düşünülerek kaplama materyallerine hidroksiapatit, kalsiyum fosfat, bone morfojenik protein ve vasküler endotelial büyüme faktörü eklenmiştir. Bu yolla implant kemik tutunumunun artırılacağı hem deneysel hem de klinik çalışmalarda ortaya konmuştur^{17,52,53}.

Ayrıca kemik ile implant aralığının osteokondüktif, osteoindüktif ve osteoprogenitör hücre rezervi olmak gibi özellikleri olan otojen kemik greftleri ile desteklenmesi de osteointegrasyonu artırmaktadır.

Kemik metabolizması üzerine etkili birçok farmakolojik ilacın da osteointegrasyonu artıracığı düşünülerek çalışmalar yapılmıştır. Bu farmakolojik ilaçlar hem sistemik olarak hem de lokal olarak uygulanmış ve osteointegrasyon üzerine olan etkileri kadavra çalışmalarında, radyolojik çalışmalarda ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Bu farmakolojik ilaçlara bifosfonatlar, paratiroid hormon, kalsitonin, östrojen analogları, sklerostin, D vitamini örnek verilebilir.

Bifosfonatların sistemik ve lokal uygulamalarının implant çevresi osteointegrasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda osteointegrasyon değerlendirilirken implant çevresi yeni oluşan kemik dokunun histolojik yapısı ve implant kemik ara yüzeyinin yüke karşı davranışı incelenmiştir. Bifosfonatların osteointegrasyona olan etkileri kendi içlerinde de kıyaslanmış, zolendronik asitin osteointegrasyonu en yüksek oranda artırdığı saptanmıştır⁵⁴.

Çalışmamızda kalsiyum-D vitamini tedavisinin metabolik yönden sağlıklı deneklerde implant çevresinde kortikal kemik oluşumu ve implant maksimum

çekme gücünde herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Literatürde sadece D vitamini replasmanı altında osteointegrasyonu değerlendiren deneysel çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Akhavan ve ark.⁵⁵ yaptıkları randomize plasebo kontrollü deneysel çalışmada D vitamini replasmanının kemik implant temasında bir etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir. Wu ve ark.⁵⁶ ise diabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda tek başına D vitamini tedavisi uygulanan grupta osteointegrasyonda bir artış görmemişler, insülin ile kombine D vitamini verilen grupta ise osteointegrasyonun arttığı saptamıştır. Bu çalışmadaki verilerde D vitamin tedavisinin tek başına osteointegrasyon üzerinde etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu veriler bizim çalışmamızdaki bulgular ile birleştirildiğinde D vitamini tedavisinin tek başına ya da kalsiyum ile kombine edilmesinin osteointegrasyon üzerinde belirgin bir etki göstermediği fikrini desteklemektedir. Wu ve ark.'ın çalışmasında insülin ile kombine D vitamini tedavisinde osteointegrasyonun artmış bulunması kemik yapımındaki artışın oldukça kuvvetli bir anabolik hormon olan insülinin bir etkisi olacağını akla getirmektedir.

Zhou ve ark.⁵⁷ yukarıdaki ve bizim çalışmamızdaki bulguların aksine osteoporotik sıçanlarda D vitamini tedavisinin kontrol grubu ile kıyaslandığında kemik hacmini, osteointegrasyonu, ortalama trabekül sayı ve kalınlığını, trabeküler bağlantı yoğunluğunu artırdığını, trabeküler ayrışmayı ise azalttığını ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada biyomekanik olarak çekme gücünün de belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle kıyaslandığında bu çalışmada ortaya konan sonuçların farklı olması çalışmamızda kemikte metabolik hastalığı olmayan, kemik yapım yıkım sürecinin olağan işlediği hayvanlar üzerinde çalışmış olmamıza bağlı olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında kıyaslama yaptığımız hayvanların tamamı D vitamini eksikliği olmayan, kalsiyum seviyeleri normal olan deneklerdir. D

vitamini eksikliğinin implant osteointegrasyonunu ve implant çevresinde kortikal kemik yapımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir^{58,59}.

Zhou ve ark.⁵⁷ tarafından D vitamini tedavisinin osteoporotik sıçanlarda gösterilmiş olan osteointegrasyon üzerindeki olumlu etkileri bu deneklerde osteoporoz geliştirilmesi nedeniyle ortaya çıkma ihtimali olan D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olabilir. Bu bulgular ışığında osteoporotik olmayan hastalarda D vitamini tedavisinin tek başına veya kalsiyum ile kombine edilmesinin kemik implant tutunumu üzerinde ek bir katkısı olmadığı söylenebilir. Osteoporotik hastalarda ise D vitamini tedavisinin tek başına veya kalsiyum ile kombine edilerek, diabetik hasta grubunda ise özellikle insülin tedavisi ile kombine edilerek uygulandığında implant tutunumu üzerinde oldukça olumlu etkilere sahip olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda ibandronik asit ile elde ettiğimiz bulgular bu tedavinin metabolik hastalığı olmayan kemiklerde osteointegrasyon üzerine hem histomorfometrik hem de biyomekanik olarak olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Literatürde bifosfonat tedavisinin osteointegrasyon üzerine olan etkileri birçok çalışma ile değerlendirilmiştir^{10,18,33,60-65}. Bu çalışmaların tamamında bifosfonat grubu ilaçların osteointegrasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur. İbandronik asit tedavisinin değerlendirildiği çalışmada Kurth ve ark¹¹ osteoporotik sıçanlarda hem kemik mineral yoğunluğunda hem de histomorfometrik olarak osteointegrasyonda artış olduğunu göstermişlerdir. Eberhardt ve ark³³ ise osteoporotik olmayan sıçanlarda yaptıkları bir çalışmalarında hem hidroksiapatit kaplı hem de hidroksiapatit kaplı olmayan implantların düşük doz (1-2,5µg) ibandronik asit tedavisi altında osteointegrasyonunu değerlendirmişler ve sadece hidroksiapatit kaplı olan implantlar ile tutunumda osteointegrasyonun arttığını göstermişlerdir. Diğer çalışmalarında ise tek doz ibandronat uygulanmasının günlük uygulanması kadar etkin olduğunu bulmuřlardır⁶⁶.

Bizim elde ettiğimiz bulgular yüksek doz (25µg) ibandronik asit tedavisinin Kurth ve ark'ın yaptığı çalışmayı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir. Eberhardt'ın çalışmasında deneklere düşük doz ibandronik asit verilmiş olması bu tedavinin etkinliğinin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir. Her iki çalışmada osteointegrasyonun mekanik olarak değerlendirilmemiş olması, sadece histomorfometrik değerlendirme yapılması bu çalışmaların sonuçları açısından detaylı yorum yapmayı engellemektedir.

Pubmed ve Index medicus taramamız sonucunda, diğer bifosfonatlar çeşitleriyle gerçekleştirilmiş çalışmalar⁶⁷ olmakla birlikte, ibandronik asitin osteointegrasyon üzerindeki etkilerini hem histomorfometrik hem de mekanik olarak değerlendiren ve bu iki değerlendirmeyi birleştiren bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamız ibandronik asitin kemik implant tutunumu üzerinde biyomekanik olarak da olumlu etkileri olduğunu gösteren öncül prelinik çalışmalardan birisidir. Bauss ve ark⁶⁸ ile Russell ve ark⁶⁹'ın yaptıkları benzer çalışmalar ibandronik asit tedavisi altında oluşan kemik kitlesinin, mimari yapısının ve dayanıklılığının korunduğunu hatta arttığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmalarda ibandronik asitin osteointegrasyon üzerine olan etkileri değerlendirilmemiştir.

Literatürde yine bir bifosfonat olan zolendronik asitin osteointegrasyona olan etkilerini değerlendiren çalışmalarında Suratwala ve arkadaşları⁷⁰ zolendronik asitin hidroksiapatit kaplı implantların çekme direncini belirgin şekilde artırmış olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamız ve diğer bifosfonatlar üzerinde yapılan çalışmaların ışığında bifosfonat tedavisi altında implant tutunumunun hidroksiapatit kaplı olan ve olmayan implantların osteointegrasyonunda etkili olabileceğini söyleyebiliriz. Bu tedaviler osteoporozu olan hastalarda internal fiksasyon ya da artroplasti amacıyla gerçekleştirilen implantasyonlarda hem osteoporoz tedavisi hem de

osteointegrasyonun artırılması amacıyla kullanılabilirler. Ancak bu etkilerinin ortaya konabilmesi amacıyla klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekir.

Bifosfonatların uzun süreli kullanımları durumunda kemik yeniden şekillenmesini olumsuz etkilediği ve ikincil kırıklara neden olduğu bildirilmektedir³⁵⁻³⁷. Ayrıca bifosfonatların özofagus kanseri, çenede osteonekroz, atrial fibrilasyon, oküler inflamasyon, kas ve eklem ağrıları, algı kaybı gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir⁵². Osteointegrasyon amacıyla kullanımlarını değerlendirmek için yapılacak olan klinik çalışmalarda, bifosfonat grubu ilaçların klinik uygulamada ortaya çıkan yan etkileri de değerlendirme altına alınmalı, tedavi protokolleri bu verilere göre gerçekleştirilmelidir.

İbandronik asitin osteointegrasyona etkilerini değerlendiren bu çalışmanın eksiklikleri olarak deneklerde osteoporoz yaratılmamış olmasını, çalışma gruplarındaki denek sayısının az olmasını ve konvansiyonel radyografi yada mikro BT(bilgisayarlı tomografi) taramalarının yapılmamış olmasını sayabiliriz. Bu çalışma bahsedilen eksikliklerin giderildiği birçok benzeri deneysel ve klinik çalışmaya ışık tutacak niteliktedir.

6. SONUÇ

Bu çalışma, ibandronik asitin osteointegrasyon üzerindeki etkilerini hem histomorfometrik hem de mekanik olarak değerlendiren ilk çalışmalardan birisidir. Ortaya koymuş olduğumuz bulgular, bifosfonatlar ile yapılmış olan diğer çalışmalar ile birleştirildiğinde, implant kemik tutunumunun problemlili olabileceği düşünülen hastalarda cerrahi sonrasında bu ilaçlarla yapılacak tedavilerin implant yetmezliği ve gevşemesi gibi problemleri ortadan kaldıracağını düşündürmektedir. İbandronik asit artroplastide sık görülen bir komplikasyon olan aseptik gevşemeyi engellemek amacıyla özellikle osteoporotik hastalarda uygulanabilecek bir tedavi olabilir. Ancak klinik açıdan anlamlı olabilecek bulgular ortaya koyabilmek ve bir tedavi protokolü oluşturabilmek için hem deneysel hem de klinik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. Kaynaklar

1. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50:399–410.
2. Mavrogenis a F, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(2):61–71.
3. Reid DM. *Osteoporosis, Handbook.*
4. Clinics RO. Hastalarda Osteoporoz İnsidansı. 2010:10–13.
5. Nancy E.Lane PNS. *Osteoporosis and the osteoporosis of rheumatic diseases.*
6. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006;367(9527):2010–8.
7. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother.* 2004;58(9):487–93.
8. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999;45(8 Pt 2):1353–8.
9. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone.* 1999;25(1):97–106.
10. Wilkinson JM, Little DG. Bisphosphonates in orthopedic applications. *Bone.* 2011;49(1):95–102.
11. Kurth a H a, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone.* 2005;37(2):204–10.
12. Einborn T, O’Keefe R, Buckwalter JA. *Orthopaedic basic science.*; :Chapter 8: Form and function of bone.
13. Thomas A. Einhorn, Regis J.O’Keefe JAB. Form and Function of bone. In: *Orthopedics Basic Sciences Third Edition.* AAOS; :129–159.
14. Khurana JS. *Bone Pathology second edition.* New York, NY: Humana Press; 2009.
15. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S131–S139.

16. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Review series Regulation of bone mass by Wnt signaling. 2006;116(5).
17. Abe E. Function of BMPs and BMP antagonists in adult bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:41–53.
18. Im G-I, Qureshi S a, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials.* 2004;25(18):4105–15.
19. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010;285:25103–25108.
20. Robling AG; CHT. Mechanical Signaling for Bone Modeling and Remodeling. 2009;19(4):319–338.
21. Weitzmann MN. The Role of Inflammatory Cytokines, the RANKL/OPG Axis, and the Immunoskeletal Interface in Physiological Bone Turnover and Osteoporosis. *Scientifica (Cairo).* 2013;2013:125705.
22. Fernández M, Pino AM, Figueroa P, Rodríguez JP. The increased expression of receptor activator of nuclear-kappaB ligand (RANKL) of multiple myeloma bone marrow stromal cells is inhibited by the bisphosphonate ibandronate. *J Cell Biochem.* 2010;111(1):130–7.
23. Eriksen EF. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord.* 2010;11:219–227.
24. Neutzsky-Wulff A V, Sørensen MG, Kocijancic D, et al. Alterations in osteoclast function and phenotype induced by different inhibitors of bone resorption--implications for osteoclast quality. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010;11:109.
25. Kini U, Nandeesh BN. Radionuclide and Hybrid Bone Imaging. Fogelman I, Gnanasegaran G, Wall H, eds. 2012.
26. Zuo C, Huang Y, Bajis R, et al. Osteoblastogenesis regulation signals in bone remodeling. *Osteoporos Int.* 2012;23:1653–1663.
27. Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest.* 2008;118:421–428.
28. Sims N a, Martin TJ. Coupling the activities of bone formation and resorption: a multitude of signals within the basic multicellular unit. *Bonekey Rep.* 2014;3(August 2013):481.

29. Berridge MJ. Cell Signalling Biology: Module 7 - Cellular Processes. *Biochem J.* 2012;1–136.
30. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1092:385–96.
31. Moon H-J, Yun Y-P, Han C-W, et al. Effect of heparin and alendronate coating on titanium surfaces on inhibition of osteoclast and enhancement of osteoblast function. *Biochem Biophys Res Commun.* 2011;413(2):194–200.
32. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:3324–3329.
33. Eberhardt C, Schwarz M, Kurth AH. High dosage treatment of nitrogen-containing bisphosphonate ibandronate is required for osseointegration of cementless metal implants. *J Orthop Sci.* 2005;10(6):622–6.
34. Lenart B a, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med.* 2008;358(12):1304–6.
35. Neviasser AS, Lane JM, Lenart B a, Edobor-Osula F, Lorich DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma.* 2008;22(5):346–50.
36. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA.* 2011;305(8):783–9.
37. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, Staa TP Van, Al GET. Fracture Outcomes Related to Persistence and Compliance With Oral Bisphosphonates. 2008;23(10).
38. Ochsner PE. Osteointegration of orthopaedic devices. *Semin Immunopathol.* 2011;33(3):245–56.
39. Mavrogenis a F, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2009;9(2):61–71.
40. Macinnes SJ, Gordon A, Wilkinson JM. Risk Factors for Aseptic Loosening Following Total Hip Arthroplasty. 1960.
41. Austin MS, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Knee failure Mechanisms after Total Knee Arthroplasty. 2004;3(1):55–59.
42. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, et al. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? *Int Orthop.* 2008;32(5):597–604.

43. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, et al. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? *Int Orthop*. 2008;32(5):597–604.
44. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ*. 2003;67(8):932–49.
45. Franchi M, Fini M, Martini D, et al. Biological fixation of endosseous implants. *Micron*. 2005;36(7-8):665–71.
46. Friedman RJ, Hirst P, Poss R, Kelley K, Sledge CB. Results of revision total knee arthroplasty performed for aseptic loosening. *Clin Orthop Relat Res*. 1990;(255):235–41.
47. Clement AND. Results of Revision Total Knee Arthroplasty Performed for Aseptic Loosening. 1984:235–241.
48. Sundfeldt M, Carlsson L V, Johansson CB, Thomsen P, Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop*. 2006;77(2):177–97.
49. Macinnes SJ, Gordon A, Wilkinson JM. Risk Factors for Aseptic Loosening Following Total Hip Arthroplasty. 1960.
50. Canale B. Kalça Artroplastisi. In: *Campbells Operative Orthopaedics.*; :313.
51. Köse N. Biyomalzemeler ve İmplantlara Biyolojik Yanıt. :1–10.
52. Faensen B, Wildemann B, Hain C, et al. Local Application of BMP-2 Specific Plasmids in Fibrin Glue does not Promote Implant Fixation. *BMC Musculoskeletal Disord*. 2011;12(1):163.
53. Hunziker EB, Enggist L, Küffer a, Buser D, Liu Y. Osseointegration: the slow delivery of BMP-2 enhances osteoinductivity. *Bone*. 2012;51(1):98–106.
54. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman L a. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008;106(1):5–13.
55. Akhavan A, Noroozi Z, Abbas A, et al. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. 2012;9(5):582–587.
56. Wu Y, Yu T, Yang X, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone*. 2013;52(1):1–8.

57. Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(5 Suppl):S174–8.
58. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont.* 2009;18:473–478.
59. Dvorak G, Fügl A, Watzek G, Tangl S, Pokorny P, Gruber R. Impact of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23:1308–13.
60. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* 2011;49(1):2–19. doi:10.1016/j.bone.2011.04.022.
61. Müller R, Recker RR. Bisphosphonate action on bone structure and strength: Preclinical and clinical evidence for ibandronate. *Bone.* 2007;41(5):S16–S23.
62. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials.* 2002;23(14):2879–85.
63. Kajiwara H, Yamaza T, Yoshinari M, et al. The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats. *Biomaterials.* 2005;26(6):581–7.
64. Bobynd JD, McKenzie K, Karabasz D, Krygier JJ, Tanzer M. Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation. *J Bone Joint Surg Am.* 2009;91 Suppl 6:23–31.
65. Fischer D-C, Jensen C, Rahn A, et al. Ibandronate affects bone growth and mineralization in rats with normal and reduced renal function. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(1):111–7.
66. Eberhardt C, Stumpf U, Brankamp J, Schwarz M, Kurth AH. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;447:195–200.
67. Andersson T, Agholme F, Aspenberg P, Tengvall P. Surface immobilized zoledronate improves screw fixation in rat bone: a new method for the coating of metal implants. *J Mater Sci Mater Med.* 2010;21(11):3029–37.
68. Bauss F, Dempster DW. Effects of ibandronate on bone quality: preclinical studies. *Bone.* 2007;40(2):265–73.

69. Russell RGG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone*. 2006;38(4 Suppl 1):S7–12.
70. Suratwala SJ, Cho SK, van Raalte JJ, et al. Enhancement of periprosthetic bone quality with topical hydroxyapatite-bisphosphonate composite. *J Bone Joint Surg Am*. 2008;90(10):2189–96.