

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TOTAL DİZ PROTEZİ ÇEVRESİNDE KEMİK MİNERAL
YOĞUNLUĞU AZALMAKTA MIDIR?
ÖNLENEBİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Levent İnanç

İSTANBUL - 2008

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda devam eden uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Yüksel Tenekecioğlu olmak üzere tüm öğretim üyelerine; uzmanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm önceki başasistanlarım Sn. Doç. Dr. Tahir Ögüt'e, Sn. Doç. Dr. Hayrettin Kesmezacar'a, şimdiki başasistanım Sn. Op. Dr. Mehmet Can Ünlü'ye, sevinçli ve zor anlarda hep birlikte olduğumuz sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde katkıları olan değerli öğretim üyeleri Sn. Prof. Dr. Nejat Güney'e, Sn. Prof. Dr. Rıfat Erginer'e ve Sn. Prof. Dr. Fahri Erdoğan'a; Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, çalışmalarımı yönlendiren ve her zaman destek olan, beraber çalışmaktan büyük keyif aldığım Sn Prof. Dr. Muharrem Babacan'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini her zaman yanımda en yakından hissettiğim aileme ve bugünlere ulaşmamda herkesten fazla emeği geçen, karşılaştığım zorlukların üstesinden gelmemde yardımcı olan, uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yardımlarını ve desteğini hissettiğim anneme sonsuz sevgilerimi ve en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Levent İnanç
Nisan 2008, İstanbul

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. AŞINMA PARTİKÜLLERİ VE OSTEOLİZ.....	7
2.2. OSTEOLİZDE HÜCRE BİYOLOJİSİ.....	12
2.3. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME.....	16
2.4. FARMAKOTERAPİLER VE TEDAVİ STRATEJİLERİ.....	18
2.5. DXA (DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY).....	24
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	45
7. ÖZET.....	46
8. SUMMARY.....	47
9. KAYNAKLAR.....	48

1. GİRİŞ

Osteoliz, seri radyografilerde implant-kemik veya sement-kemik arayüzeylerinde progresif radyolusen çizgiler ve/veya kavitasyon şeklinde izlenen, periprotetik dokuların ilerleyici yıkımı olarak tanımlanan bir hastalıktır.^{21,36} Osteoliz multifaktöriyel bir süreçtir, etyolojisinde hasta, protez ve cerrahi teknik ile ilgili faktörler rol almaktadır.^{21,19} Osteoliz total eklem protezleri ile ilgili uzun vadede karşılaşılan en önemli sorundur ve artroplastinin uzun dönem sonuçlarını etkileyen en önemli faktördür.²¹ Protez çevresindeki kemik rezorpsiyonunun implant komponentlerinin sürekli aşınması sonucu ortaya çıkan parçacıkların ve döküntü materyalinin başlattığı bir aseptik inflamasyon sonucu geliştiği kabul edilmektedir. Periprotetik osteolizin oluş mekanizması ve bunda etkili olan faktörler ile ilgili yapılan çok sayıda araştırma ile bu mekanizmaların aydınlatılması ve buradaki önemli basamaklar üzerine etkili olabilecek faktörlerin bulunması amaçlanmaktadır.

Bizim planladığımız çalışmada bifosfonat grubundan bir ilaç olan risedronatın total diz artroplastisi sonrasında protez çevresindeki kemik mineral yoğunluğuna olan etkisi araştırılmıştır. Günümüzde yaygın olarak osteoporoz tedavisinde kullanılan, ayrıca Paget hastalığı, metastatik kemik hastalığı gibi değişik klinik durumlarda uygulamaları olan bifosfonatlardan alendronat, etidronat, klodronat, pamidronat ve risedronat ile yapılan araştırmalarda bu ilaçların periprotetik osteoliz üzerine olan etkileri de incelenmektedir. Yaptığımız çalışmada total diz protezi uygulanan hastalarda postoperatif erken dönemde periprotetik bölgedeki kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapılmış, takip eden aylarda kemik yoğunluğu tekrar ölçülerek ortaya çıkan değişikliklere ve risedronat'ın buna etkisine bakılmıştır.

2. PERİPROSTETİK OSTEOLİZ HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Aşınmaya bağlı osteoliz ilk önce Sir John Charnley tarafından 1975 yılında “ kemiğin kistik erozyonu” olarak tanımlanmıştır. Charnley, kalça protezlerinde kırılan femoral stemleri araştırırken çevre dokularda polimetilmetakrilat (PMMA) kemik sementi fragmanlarının bulunduğunu ve periprostetik dokuda da nonlinear erozyon olduğunu bildirmiştir.⁷1983’te Goldring ve ark. gevşemiş sementli total kalça protezlerini çevreleyen sinoviyum benzeri bir membranın varlığını tanımlamışlardır. Bu membranın kemik rezorbe edici aktivitesi bulunan mediatörleri üretebilme kapasitesi olduğu görülmüş ve fokal osteolizde anahtar rolü olabileceği öne sürülmüştür.¹² Daha sonra Harris ve ark. gevşeyen kalça protezlerinde proksimal femur çevresinde osteoliz bulgularını bildirmiş ve bu hastalardaki periprostetik dokuların histolojik incelemesinde az sayıda dev hücre ile birlikte çok sayıda makrofaj ve birefringent (optik olarak çiftkırılan) materyale ait parçacık görüldüğünü ifade etmişlerdir.¹⁷ PMMA partiküllerinin periprostetik osteoliz ile ilişkisi, asetabular cup ve femoral stem çevresindeki nonlinear kemik rezorpsiyonunun “ kemik sementi hastalığı” terimi ile ifade edilmesine yol açmıştır. Daha sonra sementsiz kalça implantlarının çevresinde de osteolizin gözlenmesi ve revizyonda elde edilen dokulardaki partiküllerin daha detaylı incelenmesi sonucunda sement dışında “ultra-yüksek molekül ağırlıklı polietilen / ultra-high molecule weight polyethylene (UHMWPE) ve metal partiküllerinin de progresif kemik rezorpsiyonuna yol açabileceği anlaşılmıştır, bu nedenle “sement hastalığı” terimi yerine “partikül hastalığı “ ve “aşınmaya bağlı osteoliz” terimleri kullanılmaya başlanmıştır.^{18,29}

Total eklem artroplastisi sonrasında implantların fonksiyonunu ve ömrünü etkileyen majör faktörler sırasıyla cerrahi teknik, implantın kemiğe fiksasyonu ve osteoliz ile uzun vadedeki kemik remodelasyonudur.^{19,21} Aseptik gevşemeye yol açan osteoliz orta dönemde başarısızlık nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır.³Aşınma belli bir orana ulaştığında implantın kemiğe fiksasyonu bozulur ve protez komponentlerinde gevşeme olur. Bunun yol açtığı ağrı ve instabilite nedeniyle revizyon cerrahisi gereksinimi ortaya çıkar. Prostetik eklemden kötü dizilim, mikroharekete yol açan yetersiz fiksasyon ve

başlangıçta yeterli stabilitenin sağlanamaması daha sonraki semptomatik gevşemenin önemli prediktörleri olarak belirlenmiştir.^{4, 21, 35, 51}

Uygun tedavi yöntemlerinin bulunabilmesi için aşınmaya bağlı osteolizin etyopatolojisini daha iyi anlamak gerekmektedir. Osteolizin patofizyolojisini ve protez gevşemelerini açıklamak amacıyla **Partikül hastalığı teorisi** ortaya atılmıştır.¹¹ Bu teori makrofajların ve diğer mezenkimal hücrelerin protez aşınma partikülleri ile uyarılmasından sonra çok sayıda sitokin, kemokin, metalloproteinaz ve diğer ajanları salgılaması ile ilgili verilere dayanılarak geliştirilmiştir. Protez-kemik arayüzeyindeki fazla yüklenme ve sinovyumdaki yüzey makrofajlarının ürettiği eklem sıvısı da osteoliz etyolojisinde önemlidir. Bunların her ikisi de diğer faktörlerden bağımsız olarak direkt kemik rezorpsiyonuna yol açabilir. Makrofajlar, plazma proteinleri tarafından opsonizasyondan sonra veya direkt olarak fagosite edildikten sonra matriks metalloproteinazlarını, kemokinleri ve sitokinleri salgılamak üzere aktive olurlar.⁵ Açığa çıkan faktörler vasküler permeabilityyi artırır, diğer monositleri çeker, immün yanıtı aktive eder ve multinükleer osteoklast oluşumunu ve aktivasyonunu desteklerler, tüm bu olaylar sonuçta kemik homeostazını rezorpsiyon yönüne kaydırırlar. Makrofajlar dışında Arayüzey dokusu fibroblastları (ITF), osteoblastlar ve diğer bazı hücrelerin de aşınma partiküllerini fagosite etme yeteneği vardır. Partikül büyüklüğü fagosite edilebilecek boyutun üzerinde olduğunda ise çok çekirdekli yabancı cisim dev hücreleri oluşmaktadır.

Osteoklast matürasyonu ve aktivasyonundaki en önemli yol Receptor activator of nuclear factor- κ B (RANK) ve RANK ligand (RANKL) tarafından yönlendirilir. Membranlara bağlı olarak bulunan solubl bir sitokin olan RANKL rezorptif sinyallere cevap olarak stromal ve inflamatuvar hücrelerde eksprese olur ve osteoklast formasyonu ile aktivitesi için gereklidir.³⁶ RANK, ligandı tarafından aktive edilmesinden sonra osteoklast spesifik genleri aktive eder. Hem TNF- α , hem de IL-1 ve IL-6 kemik iliği stromal hücrelerinde, T-lenfositlerde, ITF'larda ve osteoblastlarda en son efektör molekül olan RANKL ekspresyonunu tetikler, bu osteoklast matürasyonu için vazgeçilmez bir şarttır.^{11,27} Osteoprotegerin ise RANKL'a bağlanarak osteoklast matürasyonunu bloke eder. OPG'in en kuvvetli salgılayıcıları dendritik hücreler, ITF, ostoblastlar ve bunların prekürsörleridir. Periprostetik dokularda artmış RANKL üretimi ve kemikteki mikroçevrede azalmış OPG üretimi osteoklastik kemik rezorpsiyonuna ve dolayısıyla da osteolize neden olmaktadır.³⁶ Ancak partikül hastalığı teorisi tek başına benzer protezi ve

benzer aşınma hızı olan hastalarda farklı osteoliz ve gevşeme hızları arasındaki belirgin farkları açıklayamamaktadır.^{5,49} Osteolizin patofizyolojisinde partiküllerin yanısıra prostetik materyallere karşı aşırı duyarlılık, veya osteoliz ile ilgili mediatörlerin genleri ile ilgili polimorfizm gibi başka faktörler de etkili olabilir.⁵⁰

IL-1, TNF- α , M-CSF ve RANKL gibi sitokinler osteoklastların sağkalımını desteklerler, bu destek osteoklastları bifosfonatların tetiklediği apoptozdan koruyabilecek kadar güçlü bile olabilir. Aynı anda prostetik partiküller ve partikül hastalığı ajanları kalan osteoblastların osteojenik aktivitesini de baskırlarlar.¹¹ Makrofajlar osteolitik infiltrat hücreleri tarafından TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10 ve prostaglandinlerin salınımı yanında matriks yıkıcı enzimleri (jelatinaz, stromelizinler ve değişik matriks metalloproteinazları) organik matriksin yıkılmasından sorumludur. Monosit kemoatrktan faktörü, monosit inflamatuvar proteini ve IL-8 gibi diğer moleküller de inflamatuvar hücrelerin toplanmasına yardımcı olur.⁶

İmplant aşınması ile osteoliz arasındaki ilişki

Kalça artroplastisi olan hastalarla yapılan birkaç çalışmada polietilen aşınma oranının periprostetik osteoliz ve aseptik gevşeme için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Wilkinson ve ark.'ın yayınladığı çalışmada hastaların tamamı (osteolizi olan ve olmayan) aşınma oranına göre beş gruba ayrılmıştır. Her bir %20'lik dilimde osteolizli hastaların oranı artmıştır; örneğin ilk %20 içinde osteolizi olan hasta için odds oranı 0.3 iken beşinci %20'lik dilimde bu oran 4.9 olarak bulunmuştur. İlginç bir şekilde, burada osteoliz olan ve olmayan hastaları ayırmakta kullanılacak bir eşik limiti yoktur. Bunun yerine, osteoliz gelişme olasılığının artan aşınma hızına bağlı olarak progresif artış gösterdiği görülmektedir. Bundan dolayı, en düşük %20'lik grupta da osteoliz gelişen hasta varken, en yüksek %20'lik dilimde de osteoliz gelişmeyen hastalar vardır. Bu bulgular duyarlılık veya direnci açıklamaya yönelik kişisel faktörlerin araştırılmasında kullanılabilir.²⁷

2.1. AŞINMA PARTİKÜLLERİ VE OSTEOLİZ

2.1.1. Partiküllerin kaynağı

Revizyon cerrahisi sırasında alınan periprostetik dokulardaki aşınma partiküllerinin analizinde bunların tüm implant materyallerinden kaynaklandığı görülmüştür. Bunlar çok yüksek molekül ağırlıklı polietilen (ultra high molecular weight polyethylene-UHMWPE), metal: titanyum alaşımı (Ti-6Al-4V), paslanmaz çelik (SS), Krom-kobalt (Cr-Co), seramik (ZrO_2 , Al_2O_3) ve Polimetilmetakrilattır (PMMA).^{7,9,17} Osteolizin gözleendiği periprostetik dokulardan alınan materyallerde en sık rastlanan partiküller polietilen (UHMWPE) kaynaklıdır. Son yıllarda UHMWPE'in modifiye edilmesi ile aşınmaya daha dayanıklı olan highly-crosslinked (HCL-UHMWPE) polietilen kullanıma girmiş ve UHMWPE'in yerini almıştır. Asetabular cup ile eklem yapan metal veya seramik femur başı arasındaki sürtünme sonucunda partiküller üretilir, bu protezin normal fonksiyonunun bir sonucudur. İn vitro ve in vivo çalışmalarda aşınma sonucu üretilen polietilen partikülleri ile osteoliz arasında güçlü bir ilişki olduğu bildirilmiştir, ayrıca başın zamanla polietilen cup içine penetrasyon hızı ile gelecekte hastada osteoliz gelişmesi arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ortalama penetrasyon hızı 0.2 mm/yıl bulunmuş olup 0.3 mm/yıl üzerinde penetrasyon hızı olan hastaların tümünde radyografik olarak osteoliz gözlenmiştir.^{8,21}

Total kalça protezleri çevresindeki dokulardan izole edilen UHMWPE partikülleri çok değişik morfoloji ve boyutta olabilirler, ancak periprostetik dokuların tarayıcı elektron mikroskopu ile yapılan incelemesinde bulunan partiküllerin ortalama %70-90 oranındaki kısmının ve bu partiküllerin de %90'dan fazlasının 1 μm 'den küçük, ortalama 0.5 μm boyutundaki polietilen partikülü olduğu gösterilmiştir.^{3,21,36} Partiküller büyük, trombositlere benzeyen 250 μm uzunluğuna varabilen fibril, şerit şeklinde parçacıklardan 0.1 – 0.5 μm çapındaki globül şekilli sferoidlere kadar değişik bir morfolojik yapıya sahip olabilirler bununla birlikte daha büyük olanlar toplam partikül hacmi içinde daha büyük bir oranı oluşturur.^{21,28} Gevşeme gözlenen diz protezleri çevresindeki partiküllerinin de benzer boyutlarda ve oranlarda olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, gevşemiş olan diz protezlerinde büyük boyuttaki partiküllere daha sık rastlanmaktadır,

bunun sebebinin eski tibial komponentlerdeki daha yüksek delaminasyon ve fragmentasyon hızı olduğu düşünülmüştür.⁴⁰

Belirgin periprostetik kemik kaybına fazla miktarda polietilen aşınmasının yol açtığı kabul edilmekle birlikte önemli oranda metalik partiküller de bulunmuş ve kemik-eklem arayüzeyinde masif osteoliz ile ilişkilendirilmiştir. Gevşemiş implantlarla yapılan çalışmalar Ti-6Al-4V'dan yapılan implantların çevresinde SS ve Co-Cr'dan yapılan implantlara göre artmış partikül konsantrasyonu olduğunu ve periprostetik dokular ile sinoviyal sıvıda yüksek miktarda Ti partikül yükü olduğunu göstermiştir. Ağır vakalarda, fazla miktarda titanyum partikülünün progresif kemik kaybına neden olduğu erken implant gevşemesi tespit edilmiştir, scanning elektron mikroskopi ile partiküllerin incelenmesi submikron boyutunda titanyum aşınma partikülü varlığını göstermiştir. Ayrıca, ortopedik implant materyallerinin aşınma partikülleri yalnızca periprostetik dokularla sınırlı değildir, hem metalik hem de polimerik submikron boyutundaki partiküller kalça protezi yapılan hastalarda bunların üretildiği sahalara ve efektif eklem aralığına uzak bölgelerde, iliak ve paraaortik lenf nodları, kemik iliği stroması, dalak, karaciğer ve böbreklerde tespit edilmiştir.²⁹

2.1.2. Periprostetik dokuların histolojisi

Revizyon cerrahileri sırasında alınan periprostetik dokuların histolojik analizi yabancı cisime karşı iltihabi reaksiyon ile uyumlu olarak fibröz granüloamatöz reaksiyon varlığını göstermiştir. Goodman ve ark. 65 sementli ve 36 sementsiz kalça implantının revizyonundan aldıkları dokular ile yaptıkları çalışmada iyi vaskülarize fibröz “sinoviyal benzeri doku tabakası” ile bunun altında içleri PMMA sement, polietilen ve metal partikülleri ile dolu makrofaj ve makrofaj polikaryon dizilerinden oluşan stroma tanımlamışlardır. Arayüzey dokularının sitokin profili analizi interlökin-1 (IL-1) ve IL-6, Tümör nekroz faktör- α (TNF- α), trombosit kökenli büyüme faktörü-A (PDGF-A), ve transforming büyüme faktörü- β (TGF- β) mRNA'larının gen ekspresyonunda artış olduğunu kanıtlamıştır.

2.1.3. İn vitro çalışmalar

Partikül biyoreaktivitesi

Genel olarak kabul edilen görüşe göre aşınmaya bağlı osteoliz bir dizi biyolojik reaksiyonun toplamı sonucu gelişen periprostetik kemik kaybıdır. Aşınmaya bağlı osteolizi başlatabilecek çok sayıda faktör olmakla birlikte, periprostetik osteoliz temelde: 1) partiküllere cevap olarak üretilen inflamasyon mediatörleri veya partiküllerin direkt olarak yol açtığı kemik rezorpsiyonunda artış; ve/veya 2) normal osteoblast aktivitesinin partiküller tarafından supresyonu sonucu kemik yapımının azalmasının bir sonucudur.

Aşınma partiküllerine karşı inflamatuvar cevap

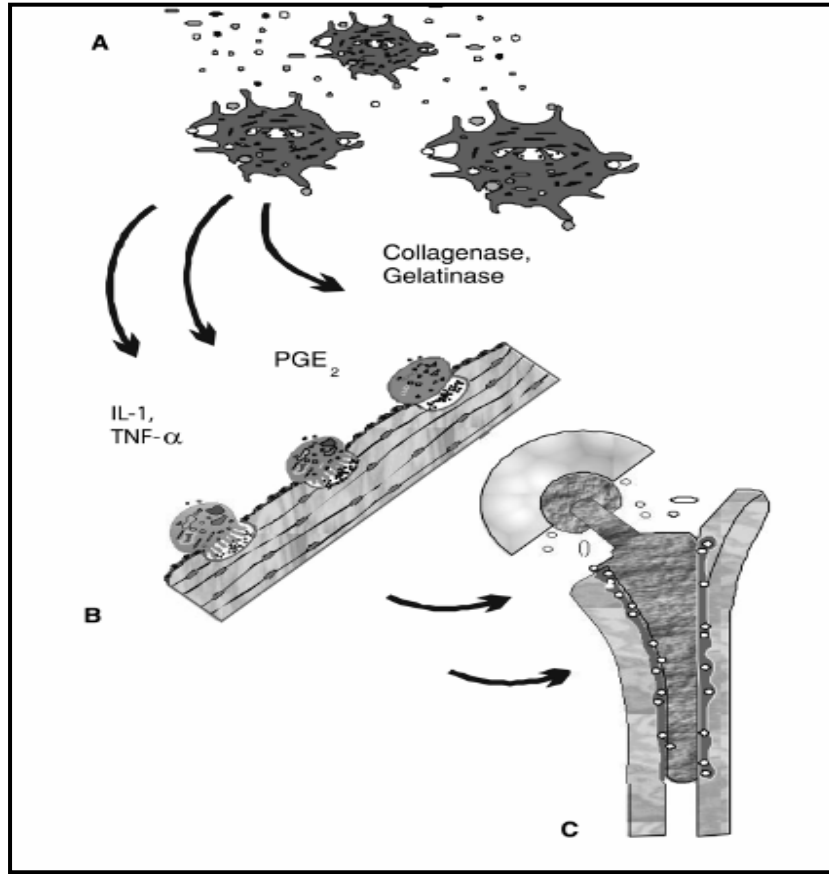
1993 yılında Haynes ve ark. SS, Cr-Co ve Ti-6Al-4V 'dan oluşan partiküllerin uyardığı insan monositleri tarafından üretilen sitokin çeşitlerini incelemişler ve tüm partikül tiplerine karşı IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE₂ salındığını bildirmişlerdir. Özellikle SS partikülleri en yüksek miktarda IL-1 salınımını uyarırken Ti-6Al-4V partiküllerinin en güçlü IL-6 ve PGE₂ stimülatörü olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar fagositik hücrelerin maddeye bağımlı olarak aşınma partiküllerine inflamatuvar cevap verdiğini göstermektedir. Partikül biyoreaktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar her bir hücre tipinin partikül stresine farklı şekilde yanıt verdiğini ve bunun da partikül konsantrasyonu, boyutu, maddesi ve maruz kalma süresi ile ilgili olduğunu göstermektedir. Partikül stresine yanıt olarak inflamatuvar mediatörleri serbestleştiren hücrelerin makrofajlar, osteoblastlar, dev hücreler ve fibroblastlar gibi karışık bir gruptan oluştuğu görülmüştür.

Bazı araştırmacılar partikül yüzeyine bağlanan endotoksinin aktive makrofajlar tarafından yüksek miktarda proinflamatuvar mediatörlerin salınımına neden olabileceğini öne sürmektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan deneyler TNF- α 'nın partikül ilişkili osteolizde anahtar sitokin konumunda olduğunu düşündürmektedir. TNF- α 'ya yanıt vermeyen sıçanlarda (sıçanlarda TNF- α 'nın osteoliz etkisini TNFRI geni üzerinden yaptığı gösterilmiştir) aşınma partiküllerine karşı ne inflamatuvar, ne de osteolitik yanıt ortaya çıkmadığı gösterilmiştir.^{6,42}

Partikül ilişkili osteoliz

Osteoklast progenitörlerinin kemik-implant arayüzeyinde toplanması ve sitokinlerin etkisiyle kemik rezorbe eden olgun osteoklastlara dönüşmesi aşınmaya bağlı osteolizinin erken dönemlerinde kritik bir rol oynamaktadır. Sabokbar ve ark.'nın yaptığı araştırmada M-CSF ve TNF- α varlığında insan-artroplast kökenli makrofajlarının in vitro osteoklastik farklılaşma yeteneği olduğunu ve tartrat-rezistan asid fosfataz ile vitronektin reseptörü ekspresyonu yaparak TNF- α ve IL-1'e yanıt olarak lakunar kemik rezorpsiyonunda sinerjik etki yapabildiği bildirilmiştir. Bu bulgular kemik iliği kökenli osteoklast prekürsörlerinin sürekli olarak yüksek partikül konsantrasyonu ve artmış sitokin düzeylerine maruz kalmasının muhtemel olduğu periprostetik mikroçevrede kümülatif katkılarla kontrolsüz bir osteoklastik aktiviteye yol açtığını düşündürmektedir.

Aşınma partiküllerine yanıt olarak inflamatuvar cevap vermelerinin dışında partikül tarafından uyarılan makrofajlar direkt kemik rezorpsiyonunu da başlatabilmektedirler. Nakashima ve ark. insan makrofajlarının 0.2-10 μm büyüklüğünde olan Ti ve PMMA partiküllerine cevap olarak artmış miktarda mRNA ekspresyonu ve metalloproteinaz (MMP-1, MMP-2 ve MMP-9) üretimi yapabileceğini göstermiştir. Bunun dışında Yao ve ark. da fibroblastların da partikül stresine yanıt olarak osteolitik enzimler üretebileceğini, özellikle de Ti partiküllerine yanıt olarak artmış kollagenaz ve stromelizin ekspresyonu yapabileceğini göstermiştir.²⁹ Spesifik olarak paslanmaz çelik (PÇ/SS) partikülleri en yüksek IL-1 seviyelerini indüklerken Ti-6Al-4V partikülleri ise IL-6 ve PGE₂'nin en güçlü stimülatörüdür, bu durum fagositik hücrelerin aşınma partiküllerine materyal-bağımlı yanıt verdiğini akla getirmektedir. Başka çalışmalar da da aynı büyüklükte farklı materyal kaynaklı partiküllerin ve aynı materyalin farklı büyüklükteki partiküllerine (10 μm 'den küçük ve büyük) yanıt olarak salgılanan sitokin miktarının farklı olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar her bir hücre tipinin partikül stresine yanıtının partikül konsantrasyonu, büyüklüğü, materyal içeriği ve maruz kalınan zamana bağlı olarak değişik şekilde olduğunu göstermektedir. Mevcut bilgilerimize göre partikül stresine yanıt olarak inflamatuvar mediatör salgıladığını bildiğimiz hücreler makrofajlar, osteoblastlar, dev hücreler ve fibroblastlardır.



Şekil I-1. Osteoliz süreci. Eklem yapan yüzeylerde üretilen aşınma partikülleri kemik-implant arayüzüne geç ederler. Makrofajlar aşınma partiküllerini fagosite ederler ve TNF- α , IL-1, PGE ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörleri salırlar (A). Bu mediatörler ve sitokinler kemikte devamlı osteoklastik rezorpsiyonunu başlatırlar (B). Periprostetik osteoliz fiksasyon kaybına ve implantta gevşemeye ve ağrıya neden olur (C).

Kemik Oluşumunun partikülle baskılanması

Osteoblast fonksiyonlarında bozulma azalmış periprostetik kemik oluşumu ve implant gevşemesinde önemli bir faktördür. (Yao ve ark. insan MG-63 osteosarkom hürelerinde Ti partiküllerinin gen ekspresyonunu azaltmak yoluyla Tip I kollagen üretimini baskılayarak osteoblast fonksiyonlarını bozabileceğini göstermiştir). Ti partikülleri ile yapılan değişik çalışmalarda bunların değişik yollardan etki ederek osteoblastların fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Bu etkilerden dolayı kronik partikül ilişkili supresyon kemik-implant yüzeyindeki kemik remodelasyonunu bozarak periprostetik osteolize yol açmaktadır.²⁹

2.2. OSTEOLİZDE HÜCRE BİYOLOJİSİ

Makrofajlar

Aşınma sonucu ortaya çıkan debris'nin en önemli hedefinin makrofajlar olduğuna dair oldukça fazla kanıt vardır. Osteoliz gözlenen hastalardaki arayüz membranlarında yoğun makrofaj infiltrasyonu gözlenmektedir ve bu hücrelerin içerisinde partiküllerin bulunması aktif fagositozu göstermektedir. Fagozitozdan sonra PGE₂, TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi proinflatuar mediatörlerin salınımı gerçekleşir. İnflatuar yanıt fagosite edilen partikülün kimyasal yapısı, büyüklüğü, şekli, hacmi ve yüzey alanı gibi özelliklerine göre değişir. Hayvanlarda oluşturulan osteoliz modelleri de makrofajların aşınma partiküllerine olan yanıtını desteklemektedir.

İn vitro doku çalışmaları ve hayvan modellerinden elde edilen sonuçlara göre geliştirilen osteoliz modeli, makrofajların aşınma partiküllerine verdiği yanıtın olayı başlatan kritik bir basamak olduğu ve bunun da osteoklastların toplanması, olgunlaşması ve aktive olmasına yol açtığını göstermektedir.³² In vivo partikül- ilişkili osteoliz modellerinde makrofajların polietilen partiküllerine yanıtı olduğu görülmektedir. In vitro çalışmalarda polietilen partikülleri ile uyarılan makrofajların buna cevap olarak osteolitik potansiyeli olabilecek çok sayıda mediatörü (IL-1, IL-6, TNF- α , GM-CSF, PGE₂) üretebileceği açıkça gösterilmiştir.¹⁴ Büyüklüğü 0,1-1,0 μ m arasında olan partiküllerin sitokin salgılama bakımından biyolojik olarak en fazla reaktif oldukları gösterilmiştir. İn vitro çalışmalar, TNF- α 'nın partiküller tarafından uyarılan makrofajlardan üretilen sitokinler arasında anahtar osteolitik aktivitesi olduğunu göstermiştir.²¹

Makrofajlar ayrıca osteoklast prekürsörüdür. Periprostetik membranlarda yapılan immunohistokimya ve in situ hibridizasyon çalışmaları, makrofajların bu dokularda majör RANKL kaynağı olduğunu göstermiştir.²⁷ Makrofajların ayrıca mekanik stimülasyona da yanıt olarak da aktive olabileceğini öne süren değişik çalışmalar yapılmıştır.²¹

Osteoklastlar

Kemiği rezorbe etme yeteneğinde olan yegane hücrelerdir.²⁴ Aşınma partiküllerinin osteoklastogenez üzerine direkt etkisi ile ilgili araştırmalar TNF- α ve IL-1 gibi hayvan

osteoliz modellerinde temel mediatör olarak kabul edilen ve kemik üzerinde prorezorptif etkilerinin olduğu bilinen sitokinler üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak bu inflamatuvar sitokinlerin osteolizin geç döneminde yükselip yükselmediği tam olarak bilinmemektedir. Bu açıdan önemli olduğu düşünülen diğer mekanizmalar arasında RANKL, NF- κ B'nin reseptör aktivatörü (RANK) ve osteoprotegerin (OPG) sayılmalıdır. NF- κ B'nin reseptör aktivatörü (RANK) osteoklast üretimi ve aktivasyonundaki temel sitokin regülatörüdür.⁶ Progenitör hücrelerden farklılaşma ile gelişen erken osteoklast prekürsörleri yüzeylerine RANKL ekspresyonu yaparlar. RANKL'ın RANK'a bağlanması daha sonraki osteoklast yönündeki farklılaşmayı uyarır. Osteoklast progenitör hücrelerinde bir yüzey reseptörü olan RANK, aktive olması NF- κ B yolunu uyararak progenitör hücrelerin kemiğin mineral komponentini çözebilme yeteneği olan fonksiyonel osteoklastlara farklılaşmasıyla sonuçlanmaktadır.⁶ Daha sonraki pozitif feed-back ile de olgun ve aktif osteoklastlarda yüksek konsantrasyon elde edilir. OPG, IL-6, INF- γ , IL-4 ve diğer bazı faktörler ise bu süreci durdurma yönünde etki eder.¹¹

Osteoprotegerin RANKL'a bağlanarak RANK ile etkileşimi engellemek ve osteoklastogenezi yavaşlatmak üzere RANKL fonksiyonlarına karşı doğal olarak gelişen bir reseptördür. RANKL/OPG oranı kemik rezorpsiyonunun regülasyonunda kritik önemi olan bir parametredir.³² Kemik kaybının artmış RANKL/OPG oranı ile ilgisi olduğunu düşündüren kanıtlar vardır.¹¹

Osteoblastlar

Tek başına değil, gruplar halinde hareket ederler, kemik matriks yapıtaşlarının yanında çok sayıda başka madde salgırlar. Sitokinlerin yanında çevre pH ve rezorbe edilen kemikten salgılanan büyüme faktörleri de osteoblastların aktivitesini ayarlarlar. Düşük yoğunlukta partiküllerin varlığında TNF- α ve IL-1 β osteoblastları RANKL ve M-CSF ekspresyonu ve bunların aracılığı ile de osteoklast toplanması, matürasyonu ve aktivasyonunda rol oynamaktadırlar.¹¹ Polietilen ve metal partikülleri osteoblastlar tarafından fagosite edilebilirler. Metal ve polimer partikülleri osteoblastların Tip I ve Tip III kollejen üretimini azaltabilir, polietilen partiküller ayrıca osteoblastlardan matriks üretimini de azaltmaktadır. Buna ek olarak Ti'un apoptozu indükleyerek osteoblastların yaşam süresini kısalttığına, ve PMMA sementin de osteoblast proliferasyonunu yavaşlattığına dair bulgular da vardır.³² Osteoblastlar için in vitro ortamda gösterilen bu

bulguların hastalığın gelişimindeki potansiyel rolünün belirlenmesi için in vivo çalışmalar da gereklidir.

ITF (Doku arayüzey fibroblastları)

Osteoklastların direkt partikül uyarımlı veya indirekt stimülasyonunun kontrolünde arayüzey membranında dominant hücre tipidir. Protez ile kemik arasındaki osteolitik ortamın up- ve down regülasyonuna aktif olarak katılırlar.¹¹

Lenfositler

Lenfositler aktive olduğunda proosteoklastojenik (RANKL gibi) ve antiosteoklastojenik (INF- γ gibi) sitokinleri salgılayabildiklerinden kemik homeostazında önemli rol oynarlar ve romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda RANKL ile ilişkili kemik kaybında etkilidirler, ancak T-lenfositlerinin periprostetik osteolizdeki rolü tartışmalıdır. T-lenfositlerinin periprostetik dokulardaki sayıları makrofajlar ve fibroblastlara göre çok daha düşük düzeydedir. Bu konunun aydınlatılması için daha fazla çalışmaya gereksinim vardır.^{27,32}

Osteolizde kişisel duyarlılık – metallere karşı aşırı duyarlılık

Metaller sıvı ortamda korozyon yoluyla metal iyonları serbestleştirirler, bu nedenle prostetik implantlardan serbestleşen metal iyonlarının Tip IV aşırı duyarlılığa neden olarak sinoviyal inflamasyon, periprostetik osteoliz ve protez gevşemesine yol açma potansiyeli olabilir. Birkaç yayında ikinci kuşak metal-metal (kalça eklemi) protezlerde metal aşırı duyarlılığı ve bununla ilgili olarak implant gevşemesi görülebileceği ile ilgili şüpheler üzerinde durulmuştur, ancak bunlarda lenfositik infiltrasyonun sebebinin metal alerjisi olduğuna dair geçerli bir kanıt gösterilememiştir; ayrıca periprostetik dokulardaki lenfosit infiltrasyonu ile osteoliz arasında ilişki kurulamamıştır.^{5,11,27,34,36}

Aşınma parçacıklarının neden olduğu progresif osteoliz zamanla ciddi kemik kaybı ve implant gevşemesine neden olmakta, sonuç olarak da sıklıkla revizyon cerrahisine gidilmektedir. Kalça ve diz implantlarının uzun dönem komplikasyonları arasında ilk sırada olan periprostetik kemik kaybını azaltmaya veya durdurmaya yönelik etkili tedavi arayışlarına devam edilmektedir.

En az iki tip periprostetik osteoliz ayırdedilebilir: Lineer tip ve Agresif tip. Lineer tipte protez ile sklerotik olan kemik arasında kalın veya ince bir fibröz tabaka vardır. Agresif tipte ise kemik yüzeyinde lineer tipteki gibi adaptif sklerotik değişiklikler yoktur.¹¹

Güncel Partikül ilişkili osteoliz modeli

Güncel partikül ilişkili osteoliz modeline göre aşınma partiküllerinin makrofajlar ve yabancı madde dev hücreleri (makrofajlardan kaynaklanırlar) tarafından fagositozu sitokinlerin ve diğer inflamatuvar mediatörlerin salınımına yol açmakta, bunlar da osteoklastik aktiviteyi stimule ederek kemik-implant arayüzeyinde fokal kemik rezorpsiyonuna neden olmaktadır. Buna ek olarak osteoblastların ve fibroblastların da partikül uyarısına artmış sitokin salınımı ve değişik kemik ve bağ dokusu yapımı ile cevap vererek aseptik implant gevşemesinde önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır.²⁹

Partikül ilişkili osteolizde potansiyel olarak etkili olan faktörler

Partikül ilişkili osteolizde potansiyel olarak rolü olan başka mekanizmalar da bulunmuştur:

1) Aktive makrofajlar ve osteoklastlar tarafından reaktif oksijen radikalleri (ROR) üretiminde artış ve bunların inflamasyon ve osteolizi arttırması. 2) Osteogenezin bozulmasından dolayı periprostetik kemik gelişiminin bozulması. 3)Mezenkimal kök hücrelerinin artmış sitotoksitesinden dolayı kemik rejenerasyonunun baskılanması.²⁹

1-Makrofaj ve Osteoklastlardan ROR salınımı: ROR'lerinin partikül ilişkili osteolizdeki rolünün belirlenmesi, yüksek ROR seviyelerini kontrol etmeye yönelik, aşınma partiküllerine karşı inflamatuvar ve sitokin cevabın baskılanmasını sağlayacak antioksidan ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.²⁹

2-Osteojenik farklılaşmanın partiküller tarafından engellenmesi: İmplantın yerleştirildiği kemikte kırık iyileşmesine benzer bir süreç gelişmekte ve bu süreçte implant ve kemik arasındaki mekanik ilişki osteointegrasyonun gelişmesi ile gitgide artmaktadır. Ancak, başlangıçta yetersiz implant fiksasyonu ve bunun sonucunda da komponentlerde fazla miktarda mikrohareketin olması, ve zamanla aşınma partiküllerinin gittikçe artan oranda birikmesi ve implant fiksasyonunun henüz yeterince güçlü olmadığı dönemde

mezenkimal yeni kemik oluşumunun engellenmesi sonucunda kemik-implant arayüzündeki osteointegrasyon bozulmaktadır.²⁹

3-Mezenkimal kök hücrelerine partikül ilişkili sitotoksosite: Submikron düzeyindeki Ti ve ZrO₂ partiküllerine direkt olarak maruz kalmanın hMKH'lerinin viabilitelesini olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir.²⁹

Laboratuvar İncelemeleri

Osteoliz ve protez gevşemelerinde kullanılabilir biyokimyasal belirteçler (markerlar) üzerinde de çalışılmıştır. Kollajen ve kemik metabolizması ürünlerine bakılmıştır. Biyokimyasal belirteçlerin kullanımı nonselektiftir ve kolaylıkla metabolik kemik hastalıkları ve renal hastalıklar gibi değişik sistemik faktörlerden etkilenebilir, bu yüzden klinik kullanımda henüz bir yararı gösterilememiştir.

2.3. RADYOGRAFİK DEĞERLENDİRME

Direkt radyografi

Direkt radyografik inceleme, hastaların periodik takiplerinde rutin olarak kullanıldığından osteoliz teşhisinde ve takibinde en önemli yeri tutmaktadır.⁹ Direkt grafideki bulgulara dayanarak Anderson Orthopaedic Research Institute kemik defekti sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir. Preoperatif radyografilere dayanılarak yapılan bu sınıflandırma intraoperatif bulguların da eklenmesi ile modifiye edilebilir, bu durum gevşeme nedeniyle opere edilmeyen hastalardaki kullanımını sınırlandırmaktadır.³³

Osteolizin direkt radyografik bulgusu çevre kemik dokusuna göre daha koyu veya daha az yoğunlukta görünürdür.⁹ Ancak direkt grafilerde osteoliz sıklıkla olduğundan daha az olarak değerlendirilmektedir.⁴⁶ Ayrıca osteolizin tespit edilebilmesi teknisyene bağımlı olabilir. Eğer radyografi tam olarak tibial tray'e paralel olarak çekilmezse, tray'in hemen altındaki küçük radyolüsen alanlar gizlenebilir. Femoral lezyonlar protezin gizlemesi nedeniyle AP projeksiyonda iyi bir şekilde değerlendirilemez, posterior stabilizasyonlu femoral komponentlerde ise lateral grafide lezyonların görülmesi zorlaşır.³³ Bu bulguların

değerlendirilmesinde kişisel farklılıklar da ortaya çıkmaktadır. Total kalça protezi olan hastaların osteoliz bakımından radyografik değerlendirilmesi ile ilgili yapılan bir çalışmada interobserver uyumun oldukça düşük, intraobserver uyumun ise iyi-yüksek derecede olduğu görülmüştür. Osteoliz değerlendirilirken erken postoperatif filmleri ve daha sonraki takip filmleri ile birlikte değerlendirme yapılması, tek bir filme göre karar vermeye göre çok daha güvenilir sonuçlar vermektedir.⁹

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Modifiye (metal baskılanmalı) MRG, direkt radyografi ve bilgisayarlı tomografi (BT)'nin karşılaştırmalı incelemelerinden kalçada osteolitik lezyonların tespitinde MRG'in en duyarlı teknik olduğu görülmüştür.³² Osteoliz nedeniyle revizyon operasyonu yapılan hastalarda pre-operatif MRG bulguları ile intraoperatif bulguların arasında iyi bir korelasyon olduğu görülmüştür. Bu da, takip kararı verilirken veya operasyon düşünülen hastalarda greft kullanımı, protez seçimi gibi hazırlıkların yapılmasında yardımcı olmaktadır. Bununla birlikte MRG pahalı bir inceleme yöntemi olduğunda, bu bulguları elde eden araştırmacılar tarafından rutin bir inceleme taktiki olarak değil, seçilmiş hastalarda, klinik ve radyografik bulguların uyumsuz olduğu vakalarda ve revizyon planlanan bazı hastalarda protez çevresindeki osteoliz alanlarının daha doğru olarak belirlenip operasyon öncesi hazırlıklara yardımcı olarak önerilmektedir.⁴⁶

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Protez çevresindeki kemik dokusunun değerlendirilmesini güçleştiren metal yansımaları nedeniyle önceden bilgisayarlı tomografinin osteolizin değerlendirilmesinde kullanımı sınırlıyken, yeni geliştirilen Multi-detector BT cihazları ile bu sorun önemli ölçüde çözülmüştür. T. Reish ve ark.'nın ağırlı diz artroplastisi olan ve multi-detector BT ile incelenen hastalara yönelik yaptığı retrospektif çalışmada protez çevresindeki kemik lezyonların varlığını ortaya çıkarmada ve boyutlarını hesaplamada bilgisayarlı tomografinin direkt grafiye göre çok daha üstün olduğu görülmüştür.³³ Ayrıca BT lezyonun hacmini belirlemede MRG'ye göre daha iyi sonuçlar vermektedir.

2.4. FARMAKOTERAPİLER VE TEDAVİ STRATEJİLERİ

2.4.1. Antiinflamatuvar ilaçlar/ TNF- α inhibitörleri

Aşınma partikülleri tarafından uyarılan makrofajlardan TNF- α salınımı osteoliz sürecini başlatan temel olay olduğundan bu aşamayı durdurmaya yönelik çeşitli araştırmalar yapılmaktadır. TNF- α inhibitörlerinin hayvan modellerinde osteoliz tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir.³² TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin modülasyonu erken aseptik inflamasyonu önlemede yardımcı olabilir^{6, 29}

Blaine ve ark. Ti tarafından stimule edilen monositlerden sitokin üretiminin farmakolojik ajanlarla modüle edilebileceğini göstermişlerdir. Schwarz ve ark. gelecekte anti-TNF gen terapisinin kemik-implant arayüzeyinde inflamasyonu, osteolizi ve osteoklastogenezi kontrol etmekte muhtemelen kullanılabilceği fikrini öne sürmüşlerdir.²⁹ TNF- α antagonisti olan Etanercept, Fosfodiesteraz inhibitörü Pentoksifilin ve COX-2 inhibitörü Selekoksib hayvan deneylerinde partiküllerin yol açtığı osteolizi azaltmıştır, ancak bu ilaçların insan osteolizinde ne kadar etkili olabileceği bilinmemektedir.

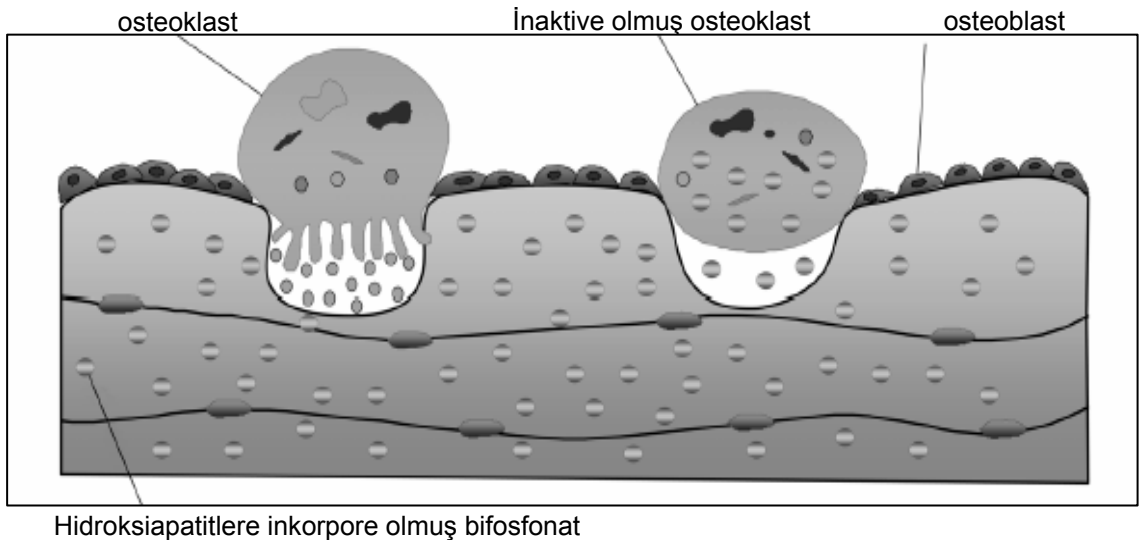
Etanercept dimerik bir füzyon proteini olup TNF- α reseptörü ile insan immunglobulininin Fc parçasını kombine eder, bunun sonucunda eriyebilen bir TNF- α inhibitörü haline gelir. Romatoid sinovit tedavisinde çok etkili bulunmuş ve hayvan RA modellerinde periartiküler erozyonlarda azalma gösterilmiştir. Etanercept ile plasebonun karşılaştırıldığı bir klinik çalışmada kemik rezorpsiyon miktarında herhangi bir fark bulunmamıştır, yazarlar bu çalışmanın istatistiksel kanıt gücünün düşük olduğunu, daha büyük bir grupta yapılması gerektiğini belirtmişlerdir. Anti -TNF- α tedavisinin ciddi yan etki potansiyeli (özellikle hayatı tehdit edebilen enfeksiyon) taşımalarının yanında son derece yüksek bir maliyeti vardır.^{6,41}

TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin osteolizin geç döneminde periprotetik dokularda yüksek seviyelerde olup olmadığı bilinmediğinden bu ilaçların ilerleyen hastalıkta yararı olamayabilir.³²

2.4.2. Antiosteolitik ajanlar – Bifosfonatlar

Osteoklast fonksiyonlarının modülasyonu

Yüksek kemik turnover'ı olan ve kemik kaybı ile karakterize olan osteoporoz, Paget hastalığı ve metastatik kemik hastalığı gibi kemik hastalıklarındaki başarısından dolayı bunların periprostetik osteolizdeki kemik kaybında da kullanılabileceği düşüncesi ortaya çıkmıştır. Bifosfonatlar sentetik pirofosfat analogudurlar, hidroksiapatit kristallerine ve kemik mineraline yüksek afinite ile bağlanırlar. Ortam asitleştiğinde kolayca ortama salınırlar. Özellikle osteoblast ve osteoklastların altına yerleşirler, temel etkileri osteoklast – mineral arayüzeyinde asidifikasyon süreci ile olur. Osteoklastlar bifosfonat içeren kemiği rezorbe etmek üzere geldiğinde fırçamsı kenar oluşturur ve asidifikasyon süreci ile bifosfonatlar osteoklastların altındaki “clear zone”lara salınır. Osteoklast membranı kalsiyum ve diğer iyonlara geçirgen hale gelince kemikle osteoklast arasındaki aktin bağlantıları bozulur ve fırçamsı kenarın fonksiyonu engellenince kemik rezorpsiyonu engellenir (Şekil 2-1).

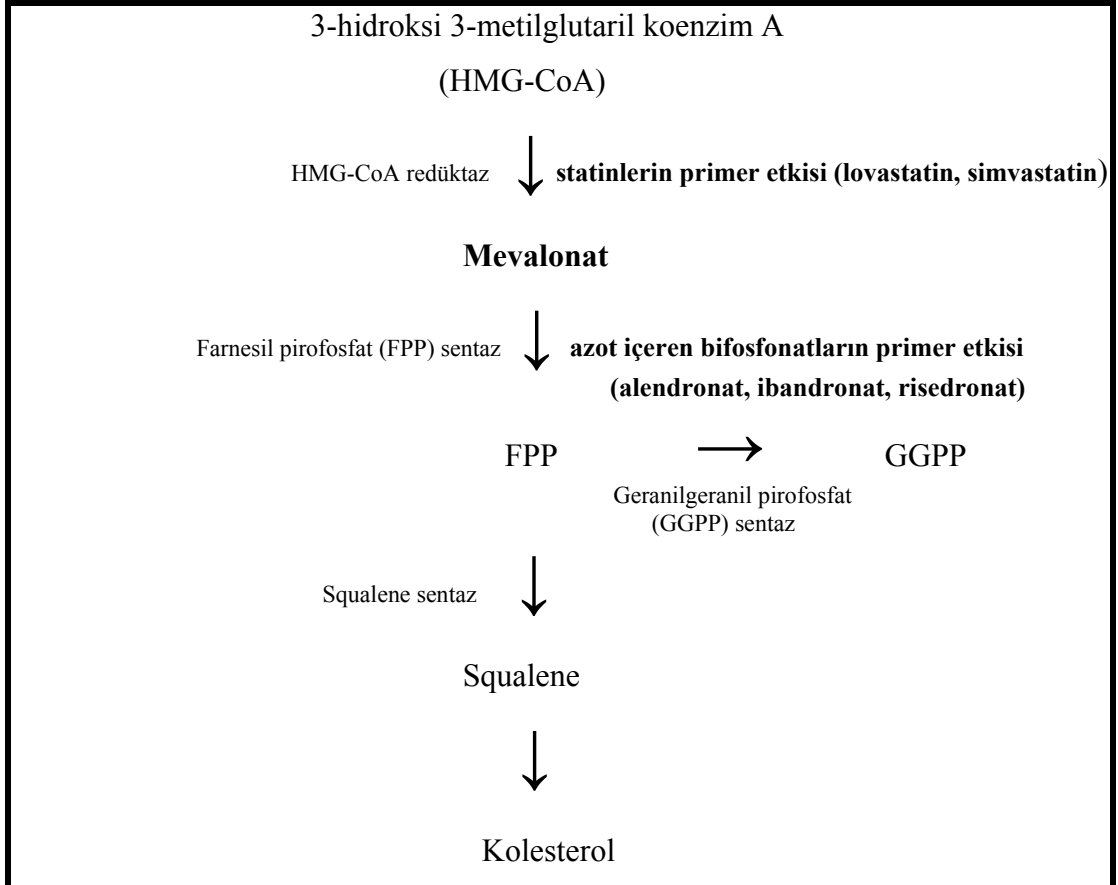


Şekil 2.1: Bifosfonatların osteoklastlar üzerine etkisi. Osteoklastların altındaki asidik ortam matriksten bifosfonat salınımına neden olur. Osteoklastlar bifosfonatları alır. Bifosfonatlar mevalonat yolunu inhibe ederler. Osteoklastlar fırçamsı kenarını kaybederler ve apoptoz yoluyla inaktive edilirler

Bifosfonatların etkinlik derecesi yapılarındaki azot atomu ile belirlenir. Etidronat, klodronat gibi azot içermeyenlerin antirezorptif gücü düşüktür. Alendronat, Risedronat, Zoledronat gibi azot içerenler ise daha güçlüdür (Bifosfonatların azot içeriğine göre grupları Tablo 2.1’de verilmiştir). Yapılan birkaç hayvan deneyinin hepsinde 3. kuşak bir bifosfonat olan Alendronat’ın polietilen ve sement aşınma partiküllerinin yol açtığı osteolizi büyük ölçüde engellediği görülmüştür.^{30,43} Alendronat’tan başka Zoledronik asid ile yapılan hayvan deneyleri osteolizi engellemekte etkili olduğunu göstermiştir.³² Bifosfonatlar’ın etkisi karmaşıktır, ancak bunların mineralize olan kemik matriksine inkorpore olarak bunun osteoklastik rezorpsiyona dirençli hale getirdiği görülmektedir.¹³ İzoprenoid biyosentezindeki mevalonat yolunu bloke ederek osteoklastların apoptozunu indüklerler (Şekil 2.2).³² Bu şekilde osteoklast morfolojisini hücresel düzeyde bozarak mineralize kemikten hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engelleyebilen güçlü antiosteolitik ajanlar olduğu gösterilmiştir.²⁹ Bifosfonatlar osteoklast fonksiyonlarını inhibe ederken makrofajların apoptozunu da indüklerler, osteoklast prekürsörlerinin farklılaşmasını baskırlar. Sonuçta proinflamatuvar mediatörlerin sentezinde ve salınımında azalma meydana gelir.¹³

HMGCoA redüktaz inhibitörü olan statinlerin de mevalonat yolunu hedef alarak osteolizde kullanımı ile ilgili simvastatin ile yapılan deneylerde de buna benzer etkiler gözlenmiştir.³² Statinlerin hem in vitro, hem in vivo osteoblastik kemik formasyonunu arttırdığı görülmüştür. Bifosfonatların da benzer biçimde osteoblastları stimüle edebileceği de düşünülmüştür.²⁴ Ne var ki, bifosfonatların gelişmiş olan osteoliz tedavisinde etkili olduğuna dair yeterli klinik veri yoktur. TNF’nün lokal olarak yüksek seviyeleri osteoklastları bifosfonatların tetiklediği apoptozdan koruyabilir. Buna karşın, total artroplasti operasyonundan sonra başlanan bifosfonat tedavisi ile postoperatif kemik kaybının engellendiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır ve bu da osteolizin engellenmesine veya gecikmesine katkı sağlayabilir. İnsanlarda yapılan çalışmalarda Alendronat, Pamidronat, Siklik etidronat, Risedronat ve Klodronat’ın periprostetik kemik yoğunluğunu arttırdığı görülmüştür. Yapılan bir araştırmada tek doz pamidronat postoperatif kemik kaybını 6 ay boyunca yavaşlatmıştır, ancak bu etki 2 yıl sonra kaybolmuştur.³² Bifosfonatlarla uzun dönem tedavinin osteoliz gelişimini durdurduğunu

gösteren bir araştırma yoktur.²⁷ Kısa vadeli bu etkilerin uzun vadede osteolizin engellenmesine katkı sağlayıp sağlamayacağını görmek için klinik sonuçların değerlendirileceği ölçütlerin kullanıldığı çalışmaların yapılması gerekmektedir. İlaç kullanımının sonlandırılmasından sonra osteolitik lezyonların ne şekilde geliştiği ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur. Osteoliz tanısı konmuş hastalarda bifosfonatların etkisi olduğunu gösteren yayınlanmış herhangi bir klinik araştırma yoktur, ancak henüz yayınlanmamış bazı çalışmalardan alınan sonuçlarda fazla yararı olmadığı söylenmektedir. Bu gözlemler bifosfonatların romatoid artritteki erozyonları etkilemedikleri yönündeki bilgilerle de uyumludur.²⁷ Teorik olarak bu ilaçlar partiküllerin başlattığı inflamatuvar süreçlerden çok osteoklastlar üzerine etki ederler, hayvan deneylerinde de periprotetik membranların incelenmesi bifosfonat alan ve almayan hayvalarda inflamatuvar hücre yanıtının benzer olduğunu göstermiştir.^{13,27,32} Millett ve ark., Astrand ve Aspenberg ile Shanbhag ve ark.'nin yaptığı deneyler bifosfonatların aşınma partiküllerinin neden olduğu osteolizdeki önleyici etkisini in vivo ortamlarda göstermiştir.³⁰



Şekil 2.2: Mevalonattan kolesterol'e giden sentez yolunda azot içeren bifosfonatların moleküler etkisi.

Tablo 2.1: Bifosfonatların azot içeriğine göre grupları

Bifosfonatlar		
İsim	Kimyasal isim	Ticari isim
<u>Azot içermeyen</u>		
Etidronat	1-hydroxyethylidene bisphosphonate	Didronel
Klodronat	Dichloromethylene bishposphonate	Bonefos
Tiludronat	Chloro-4-phenylthiomethylene bisphosphonate	Skelid
<u>Azot içeren</u>		
Alendronat	4-amino-1-hydroxybutylidene bisphosphonate	Fosamax
İbandronat	1-hydroxy-3-(methylpentylamino)-propylidene bisphosphonate	Bonedronate
Olpadronat	Dimethylamino-1-hydroxypropylidene bisphosphonate	Olpadronate
Pamidronat	3-amino-hydroxypropylidene bisphosphonate	Aredia
Risedronat	2-(3-pyridinyl)-1- hydroxyethylidene bisphosphonate	Actonel
Zoledronat	1-hydroxy-2-imidazol-1-yl-phosphonomethyl bisphosphonate	Zometa

Partikül ilişkili osteoliz ile instabilitenin neden olduğu osteolizdeki mekanizmalar birbirinden farklıdır, bu çalışmalardan elde edilen veriler de bifosfonatların, bilinen etki mekanizması ile uyumlu bir biçimde instabilitenin yol açtığı osteolizde etkisiz olduğunu göstermiştir.^{30,43}

Osteoklastların sinyallerinin modülasyonu

İnflamatuar süreçte aktive olan hücreler tarafından salgılanan ,TNF üst ailesinin bir üyesi olan ve RANKL olarak bilinen NF-κB ligandının reseptör aktivatörü osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu indükler. NF-κB ligandının reseptör aktivatörü Osteoprotegerin (OPG) tarafından inhibe edilmektedir. Osteoliz bölgelerindeki periprostetik dokularda RANKL/OPG oranında rezorpsiyon yönünde bir bozulma olduğu görülmektedir.¹³ RANK, RANKL ve Osteoprotegerin patolojik kemik rezorpsiyonunu engellemede başlıca hedefler arasındadır. Hayvan deneylerinde RANK protein antikoru ve rekombinant OPG verilmesiyle partiküllerin indüklediği osteoklastogenez ve osteolizde belirgin bir azalma elde edilmiştir. Maligniteye bağlı kemik kaybı olan hastalardaki etkinliğinin araştırıldığı klinik deney yapılmıştır, ayrıca postmenopozal osteoporoz tedavisi ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda umut vaat edici erken sonuçlar alınmaktadır.⁶

Antioksidanlar

Bioflavonoid pyocanogenol (PYC), askorbik asid, N-asetil sistein, pyrrodininedithiocarbamic acid ve nitroprokainamid gibi bazı antioksidanların güçlü ROR bağlayıcıları olduğu gösterilmiştir. PYC ayrıca proinflamatuar sitokinler olan IL-1β ve IL-2'nin üretimini azaltmaktadır. PYC gibi bir antioksidanın ROR-ilişkili osteolizi ve inflamasyonu kontrol etmekte etkili olabileceği akla gelmektedir.²⁹

Osteojenik Büyüme faktörleri

TGF-β üst ailesi gibi osteojenik büyüme faktörlerinin kemik gelişimi, remodelasyonu ve onarımında majör rolü olduğu bilinmektedir. Dobai ve ark. osteoblastların osteoaktif bir ajan olan 1α,25-(OH)₂ vitamin D ile muamele edilmesinin partiküllerin kollajen geni ekspresyonunu ve sentezini azaltıcı etkisini geriye çevirdiğini göstererek osteoblastik fenotipin uygun osteojenik faktörlerin sağlanması ile tekrar kazandırılabilirliğini göstermiştir.²⁹ TGF-β ve kemik morfojenik proteini (bone morphogenic protein –BMP) 'nin osteoblastlar üzerindeki stimüle edici etkisi hayvanlar üzerinde yapılan deneylerle araştırılmış ve titanyum ve hidroksiapatit yüzeylerine kemik apozisyonunu arttırmalarıyla implantlarda daha güçlü mekanik fiksasyon olduğu görülmüştür. Bunların osteolitik defektlerdeki iyileşme üzerine olan etkisini göstermeye yönelik çalışmalar devam etmektedir.⁶

Osteoklastogenezde RANKL'in merkezi rolü, bu sitokini tedavide hedef haline getirmektedir. RANKL seviyesini düşüren Osteoprotegerin ve RANK-Fc hayvan modellerinde osteolizi engellemekte başarılı bir şekilde kullanılmışlardır. OPG'in TNF-ilişkili apoptoz ligandına (TRAIL) da bağlanabildiğine dair gözlemler bunun kanser hücrelerini koruma şeklinde istenmeyen etkiler de gösterebileceğini akla getirmiştir.³²

Olgun osteoklastların fonksiyonlarını inhibe eden terapötik ajanlar ile ilgili çalışmalarda bunların ortak yan etki olarak normal kemik remodelasyonu ve kırık iyileşmesine olumsuz etkiler yapabileceği endişesi vardır. Oral alendronat tedavisini 10 yıldan fazla almakta olan postmenopozal kadınlarda elde edilen yarar azalmadığından bu tür osteoklast inhibitörlerinin lokalize periprostetik osteoliz tedavisindeki kullanımı güvenli görülmektedir.³²

Şu anda partikül-ilişkili osteolizin tedavisinde bu ajanların etkinliği henüz tam olarak belirlenmediğinden bu amaçla klinik kullanım için önerilmeden önce ciddi prelinik, hayvan modeli ve son olarak da prospektif klinik çalışmalara gereksinim vardır. Bu hastalığın oluşumundan ve ilerlemesinden sorumlu moleküler ve hücresel olayların daha net olarak aydınlatılması tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde temel oluşturacaktır. Muhtemelen gelecekte tedavi planları yapılırken "kokteyl tedavi" şeklinde, inflamasyonu ve osteolizi sınırlandırmaya, bu sırada da kemik formasyonunu arttırmaya yönelik ilaçların uygun kombinasyonunun bulunmasına yönelik çalışmalar yapılacaktır.^{29,32}

2.5. DXA (DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY)

Dual energy X-ray absorptiometry (DXA, eskiden DEXA): Kemik mineral yoğunluğu ölçümünde, farklı enerji seviyesi olan iki ayrı X-ışını hastanın kemiğine yönlendirilir. Yumuşak dokunun absorbe ettiği miktar çıkarıldıktan sonra kemiğin her iki ışın demetini absorbe etme miktarı ölçülerek kemik mineral yoğunlu (KMY) belirlenir.

DXA raporlarında kemik mineral yoğunluğu g/cm^2 , aynı cinsiyet ve yaş grubuna göre hastanın kemik mineral yoğunlu değerleri (Z-skoru) ve aynı cinsiyetteki genç yetişkinlerin ortalamasına göre kemik mineral yoğunlu değerleri (T-skoru) belirtilir. -1 ila -2.5 arasındaki değerler osteopeni, -2.5 ve altındaki T-skoru osteoporoz göstergesi

olarak kabul edilir. DXA raporu değerlendirilirken kişinin yaşı da göz önünde bulundurulur. Bu nedenle değerlendirme yapılırken (özellikle çocuklar ve gençlerde) aynı yaş grubu ve cinsiyetteki referans değerlerine göre yorum yapılmalıdır (Z-skoru). Diğer önemli değişkenlerden biri kemiğin büyüklüğüdür. Daha uzun boyulu cisimlerde yüksek, daha ufak cisimlerde ise olduğundan düşük değerler gösterebilir. Bunun nedeni DXA'nın KMY ölçümü yaparken kemik mineral miktarını ölçülen sahaya bölmeleridir. DXA KMY'nu alan hesabı yaparak verdiği için, bu gerçek mineral yoğunluğundan (hacim ile ölçülen) farklıdır. Aradaki fark KMY ölçülürken derinliğin dikkate alınmamasından kaynaklanmaktadır. Bu eksikliğine rağmen, DXA kemik mineral içeriğini belirlemede güvenilir bir yöntemdir. Computed Quantitative Computer Tomography (QCT) gibi diğer görüntüleme yöntemleri kemiğin hacmini de ölçebilmektedir.

DXA ile yapılan ölçümde kullanılan radyasyon miktarı, yaklaşık olarak standart bir göğüs filminde kullanılanın 1/10'i kadardır. DXA kalitesi operatör hatasına oldukça duyarlı bir yöntemdir. Ayrıca DXA incelemesinin tekrarının aynı makinede, hiç olmazsa aynı firmanın ürettiği makinede yapılması da önemlidir; makineler arası standartlar değişebildiğinden bu yüksek hata payını da beraberinde getirmektedir.

Periprotetik kemik yoğunluğunun kantitatif olarak değerlendirilmesinde direkt radyografi güvenilir bir yöntem değildir, çünkü burada sadece kemik kaybının olup olmadığı konusunda fikir sahibi olunabilir. DXA ölçümleri kemikteki solid madde (kül) oranı ile korele olduğundan direkt radyografideki görsel değerlendirmeden 7 kat daha hassastır. Standart radyografide farkedilebilmesi için kemik yoğunluğunda %20-50'den fazla bir oranda değişiklik olmalıdır. Radyografilerin bilgisayarda değerlendirilmesi ise %8'den büyük kayıp oranlarına duyarlı iken, DXA %8'den küçük değişiklikleri tespit edebilmektedir. Trevisan ve ark.'nın 1993'te kalça protezi çevresinde DXA ile KMY ölçülmesi üzerine yaptığı araştırma ve daha sonra yapılan çalışmalar DXA'nın protez çevresindeki KMY ölçümünde kullanılabilirliğini ve değişiklikleri oldukça düşük bir hata payı ile ortaya koyabileceğini göstermiştir. Total diz artroplastisinden sonraki periprotetik kemik remodelasyonunun erken dönemde değerlendirilmesinde DXA çekimlerinin oldukça güvenilir olduğuna işaret eden başka çalışmalar da yapılmıştır. ^{22,25,37,38, 44,48}DXA periprotetik kemik yoğunluğunda tekrarlanabilir, yüksek kalitede ölçümler vermektedir. ^{37,44}

3. HASTALAR VE YÖNTEM

İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde diz ekleminde dejeneratif artrit nedeniyle sementli ve sementsiz total protez uygulaması yapılan 31 hasta ile çalışmaya başlanmıştır. Primer dejeneratif osteoartrit teşhisi olan hastalar çalışmaya alınmış, önceden kortikosteroid tedavisi almış olan, osteoporoz nedeniyle bifosfonat tedavisi gören veya sekonder osteoartrit teşhisi olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Romatoid artrit gibi sistemik bir hastalığı olan kişilerde çalışmadan çıkarma kriteri olarak belirlediğimiz durumların varlığı ve bunların kemik metabolizmasını etkileme potansiyeli gözönünde bulundurulmuş ve bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalarda osteoporoz varlığı çalışmaya alınma veya çıkarılma kriteri olarak kullanılmamıştır. İki hastada femurda periprostetik kırık gelişmiş, birinde de postoperatif 1. yılda gevşeme nedeniyle sementasyon yapılmıştır, bunların 1. yıl takibi olmadığından çalışmadan çıkarılmışlardır. Geri kalan 28 hastanın postoperatif 1. ve 12. aydaki çekimleri tamamlanarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

Çalışma kriterlerine uyan ve takibi yapılabilen 28 hastadan 9'unda sementsiz protez uygulaması (Biomet sementsiz total diz protezi) yapıldı, 19 hastada ise sementli protez kullanıldı. 16 hastada Biomet, 3 hastada Johnson's (DePuy) marka sementli total diz protezleri uygulandı, bunlardan bilateral olanlar dikkate alındığında 18 adet Biomet ve 6 adet Johnson's olmak üzere toplam 24 sementli total diz protezi uygulaması yapıldı. Sementsiz protez kullanılan hastalarda ise Biomet marka protez kullanıldı, bunlardan ikisi bilateral uygulama olduğundan toplam 11 adet protez çalışmaya alındı.

Hastalar ameliyattan sonraki 2 gün içinde ayağa kaldırılarak yürütüldü ve rutin total diz artroplastisi egzersiz programına alındı. Dikişleri alınıp rahat mobilize olmaya başladıklarında, 1. ay içinde (postoperatif 2-4. haftalar arasında) İ.Ü. Nükleer Tıp A.D. kliniğinde osteodansitometri (DXA) çekimine alındılar. Hologic QDR 4500 (Hologic Inc. Waltham, MA) cihazında her hastaların artroplastisi uygulanan dizine AP ve lateral yönlerden çekimi yapıldı.

Ameliyat sonrası DXA çekimi için çağırılanlar arasında rastgele seçilen 13 hastaya (6'sında sementsiz protez , 7'sinde sementli protez; sementli olanlardan 2'si bilateral). Günde tek doz alınan 1200 mg kalsiyum ve 880 Ü aktif D vitamini (1-25 (OH)₂ içeren Calcimax D₃ efervesan tablet (Basel ilaç-Losan pharma) başlanarak en az bir yıl süresince kullanılması önerildi. 15 hastaya (12 sementli, 3 'ü bilateral; 3 sementsiz, 2'si bilateral) Calcimax D₃ efervesan tablet günde tek doz ve Actonel 35 mg tablet (Risedronat-sodyum –Sanofi-Aventis pharma) haftada bir kullanması önerildi (sementsiz protez yapılan hastalardan 3'ü ve sementli protez yapılan hastalardan 13'ü risedronat alan gruba katıldı).

Gruplar içinde total artroplasti uygulanan hasta sayısı değil, toplam diz sayısı üzerinden karşılaştırma yapıldı. Sementli artroplasti yapılan 19 hastadan 5'ine bilateral protez uygulaması yapıldığından bu grupta 24 diz değerlendirmeye alındı. Bilateral protezi olan 5 hastadan 3'ü risedronat kullanan, 2'si kullanmayan gruba dahil edildi; sonuçta 15 diz risedronat kullanan grupta, 9 diz de kontrol grubunda kaldı. Sementsiz artroplasti yapılan 9 hastadan 2'sine bilateral artroplasti yapıldı (toplam 11 diz). Bilateral protezi olanlardan 2'si de risedronat kullanan grupta idi. Sementsiz protez uygulanan gruptaki 5 diz risedronat kullanan, 6 diz de kullanmayan grupta kaldı).

Sementli ve sementsiz diz protezleri risedronat kullanan ve kullanmayan grup olarak toplandı, risedronat kullanılan grupta 20, kontrol grubunda ise 15 dizde yapılan ölçümler değerlendirildi. Periyodik kontrollerinde, ilaçların düzgün kullanımı ve olası yan etkileri sorgulandı. Hastalardan hiçbirinin Actonel tedavisini bırakmadığı, Calcimax kullanımında arada doz kaçıranların olduğu, ancak ilaç alımının devam ettiği tespit edildi. Hastalardan hiçbiri Actonel kullanımı için ilacın prospektüsünde bildirilen, ilacın kesilmesini gerektirecek rahatsızlık veren yan etkiden söz etmedi. Hastalar ilk çekimden sonraki 12. ayda kontrole çağırılarak yine aynı bölgelerin osteodansitometrik çekimi yapıldı.

DXA ile dize antero-posterior yönde yapılan çekimlerin değerlendirilmesinde sementli protezlerde marka ayırımı yapılmaksızın ölçümler aynı bölgelerden yapıldı, femoral komponentin üstünde yaklaşık 0,5 cm genişliğinde bir alan (F1-AP bölgesi-Şekil 3.1-a) alındı. Lateral yönden yapılan çekimde femur suprakondiler bölgesinde (distal

metafizinde), protezin anterior korteksteki en proksimal temas bölgesinden itibaren proksimale doğru 2 cm genişliğindeki bir kesitte femur distal metafizindeki kemik yoğunluğuna bakıldı (F1-LAT bölgesi - Şekil 3.2-a) . Yine lateral yönden yapılan çekimde, femoral komponentin kemik ile temas noktasından itibaren 0,5 cm genişliğinde bir bölge işaretlendi (F2-LAT Şekil 3.2-a). Bu bölgenin işaretlemesi protez-kemik veya sement-kemik yüzeylerine bakılarak yapıldı.

Tibial komponent çevresindeki alanlar altı ayrı bölüm şekilde incelendi. Bunlar; antero-posterior yönden: 1- Tüm tibial komponent çevresinde yaklaşık 0,5 cm genişliğinde bir alan (bu alan işaretlenirken tibial komponentin kortekse yakın olduğu bölgelerde kortekse kadarki alan, tibial tray (tabla) altındaki bölümünde de her iki tarafta simetrik olacak, korteksi geçmeyecek şekilde işaretlendi ve işaretli alanın tümünün ortalaması ölçüldü (T1-AP - Şekil 3.1-a). 2- Tibial tray altında ve stemin komşuluğunda her iki tarafta 0.67 cm²'lik alanlardan oluşan iki kare (T2-AP - Şeki 3.1-b), bu bölgelerin ölçümünde proksimaldeki iki kare 1.34 cm²'lik bir alan olarak ortalama değeri alındı. 3- stemin alt ucunun bittiği yerden başlayan 1.34 cm² büyüklüğünde dikdörtgen şeklinde bir alan (T3-AP - Şeki 3.1-b).

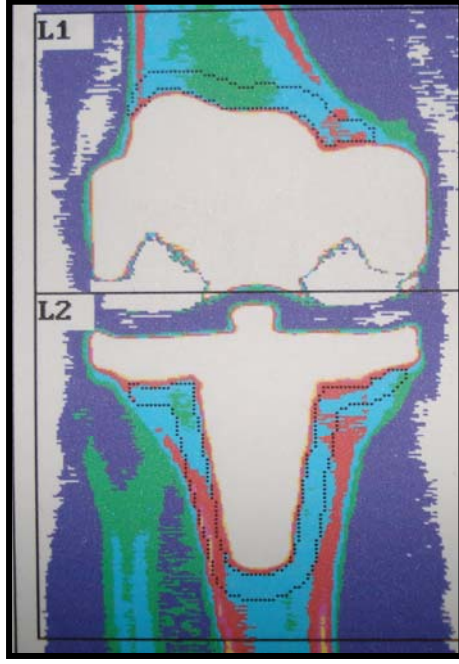
Lateral pozisyonda yapılan çekimden sonra tibial komponent çevresinden 3 ayrı ölçüm yapıldı: 1-Tibial komponent çevresindeki 0.5 cm genişliğindeki alanın ortalaması (T1-LAT - Şekil 3.2-a), 2- Tibial tray anterior tarafında 0.67 cm²'lik bir alan (T2-LAT - Şekil 3.2-b) ve tibial stemin distal ucundaki 0,67 cm²'lik bir alan (T3-LAT - Şeki1 3.2-b).

Sementsiz total diz protezi yapılan hastalarda femoral komponent çevresi ile ilgili ölçümler (F1-AP, F1-LAT ve F2-LAT, Şekil 3.3-a, Şekil 3.4-a) aynı şekilde yapıldı, bunlarda protez-kemik yüzeyine göre işaretleme yapıldı. Tibial komponent çevresinden ölçüm yapılırken vidalardan dolayı ölçüm yapılan alanlar modifiye edildi (T1-AP ve T1-LAT ölçümleri sementli protezlerde yapılan ölçümlerden daha farklı alanlarda yapıldı, Şekil 3.3-a, Şekil 3.4-a). T2-AP, T2-LAT ve T3-LAT bölge ölçümleri sementli protezlerdeki gibi ölçülerek birlikte değerlendirildi (Şekil 3.3-b, Şekil 3.4-b).

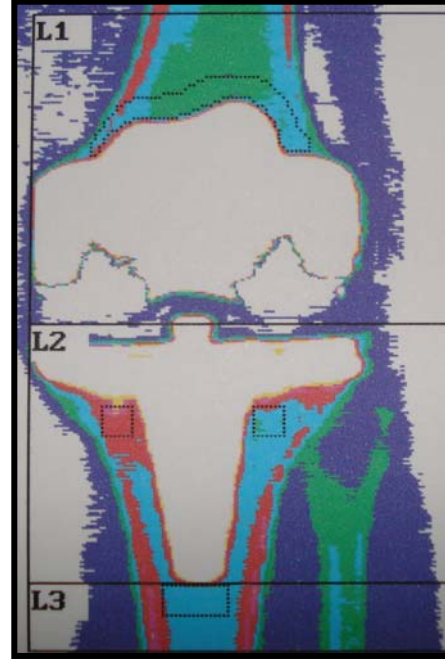
Hastaların 12. aydaki kontrollerinde aynı bölgelerden DXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü yapıldı. Hastaların postoperatif 1. ve 12. aylardaki çekimlere göre yapılan

ölçümler ile ilgili veriler analiz için toplandı. Hastaların değerlendirilmesi parametrik bir test olan kovaryans varyant analizi ile SPSS programında yapıldı. Kovaryans (univariat varyans) analizinde elde edilen sonuçlarda $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Hastaların risedronat kullanan ve kullanmayan gruplarda birbiriyle karşılaştırılmasında 7 ayrı bölgeden (F1-AP, F1-LAT, F2-LAT, T2-AP, T3-AP, T2-LAT ve T3-LAT) yapılan ölçümler tablolarda verilmiştir. T1-AP ve T1-LAT ölçümleri sementli ve sementsiz grupta farklı şekilde yapıldığından bu bölgelerde risedronat kullanan ve kullanmayan hastaların dizleri sementli ve sementsiz gruplar içinde ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

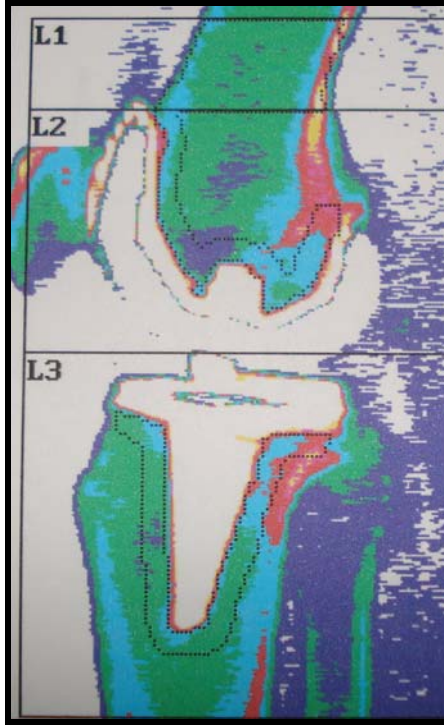


Şekil 3.1-a

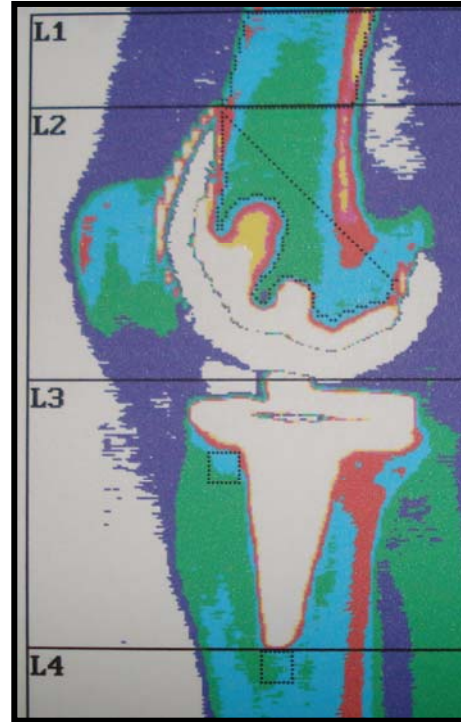


Şeki 3.1-b

Şekil 3.1: a) L1 alanında işaretli F1-AP bölgesi, L2 alanında işaretli T1-AP bölgesi; b) L2 alanında işaretli T2-AP bölgesi, L3 alanında işaretli T3-AP bölgesi.



Şekil 3.2-a

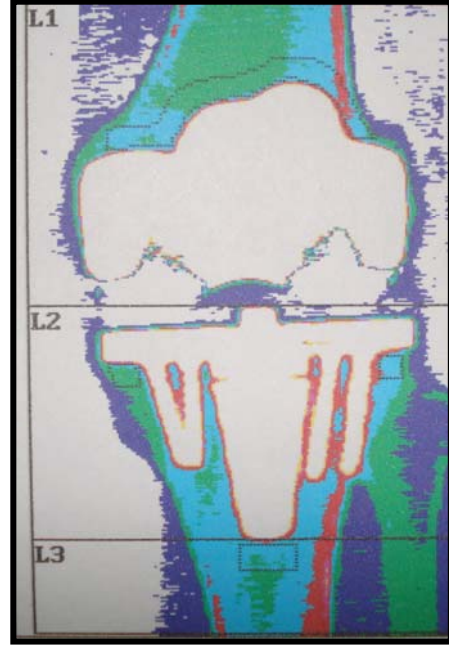


Şeki 3.2-b

Şekil 3.2: a) L1 alanında işaretli F1-LAT bölgesi, L2 alanında işaretli F2-LAT bölgesi, L3 alanında işaretli T1-LAT bölgesi; b) L3 alanında işaretli T2-LAT bölgesi, L4 alanında işaretli T3-LAT bölgesi.

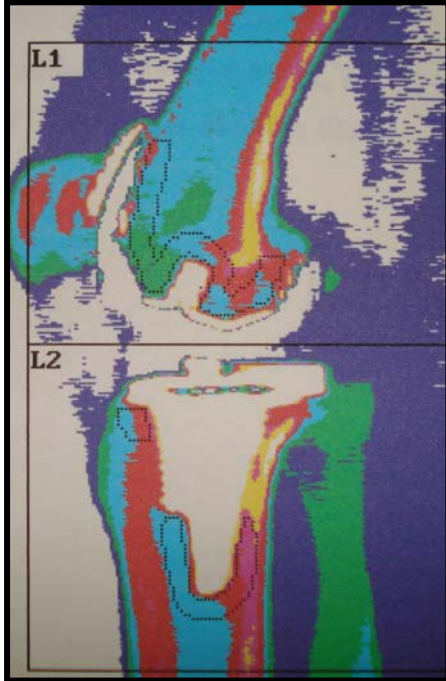


Şekil 3.3-a

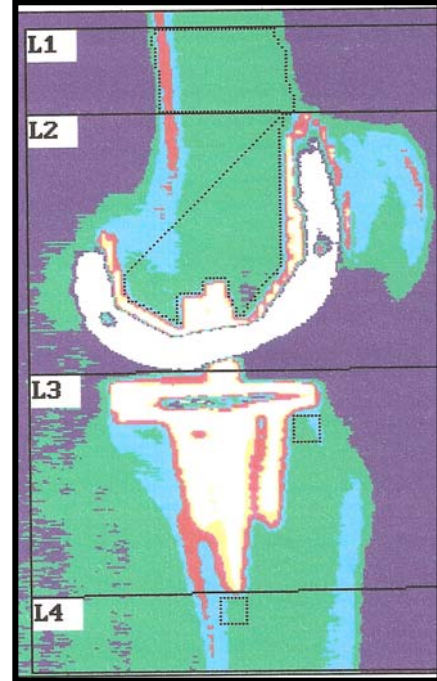


Şekil 3.3-b

Şekil 3.3: a) L1 alanında işaretli F1-AP bölgesi, L2 alanında işaretli T1-AP bölgesi; b) L2 alanında işaretli T2-AP bölgesi L3 alanında işaretli T3-AP bölgesi.



Şekil 3.4-a



Şekil 3.4-b

Şekil 3.4: a) L1 alanında işaretli F2-LAT bölgesi, L2 alanında işaretli T1-LAT bölgesi; b) L1 alanında işaretli F1-LAT bölgesi, L3 alanında işaretli T2-LAT bölgesi, L4 alanında işaretli T3-LAT bölgesi

4. BULGULAR

Çalışmamıza aldığımız 28 hastanın tamamı kadındı. Bunların total artroplasti yapılan 35 dizinden 11'ine sementsiz, 24'üne sementli protez uygulaması yapıldı. Sementsiz dizlerden 5'i risedronat kullanan, 6'sı kullanmayan grupta takip edildi. Sementli dizlerden 15'i risedronat kullanan, 9'u kullanmayan grupta takip edildi. Hastaların periyodik radyografi takiplerinde sementli protezi olan kontrol grubundaki bir hastanın tibial stemi distalinde osteoliz geliştiğini gördük, hastanın periprostetik KMY değerlerindeki değişim kendi grubu içindekilere benzer bulundu, buradaki gevşemenin erken dönemde ortaya çıkmasının daha çok fiksasyon sorunu ve mekanik etkilerden olabileceğini düşünerek takibe aldık, bu hastamızı kendi grubu içinde takip etmeye devam ettik. Benzer sebepten dolayı sementsiz protezi olan bir hastamıza sementasyon yapılmış ve çalışmadan çıkarılmıştır. Diğer hastalarımızın direkt röntgenografilerinde herhangi bir gevşeme bulgusuna rastlamadık.

Yapılan ölçümlerin sonucunda elde edilen veriler aşağıda gösterilmektedir.

4.1. Femurdan yapılan ölçümler:

Risedronat verilen hastaların gruptaki dizlerde başlangıç değerlerinin ortalaması her üç bölgede de kontrol grubundakilerden daha düşük bulundu (F1-AP, F1-LAT ve F2-LAT için sırayla çalışma grubundakilerde 0,540, 0,748, 0,654 g/cm²'ye karşılık kontrol grubunda 0,657, 0,792 ve 0,741 g/cm²). Hastaların her bir ölçüm bölgesi için çalışma ve kontrol gruplarının bazal değerleri istatistiksel olarak düzeltilmiştir.

F1-AP ölçüm bölgesinden alınan sonuçlarda 12. ay sonunda her iki grupta da KMY'da düşüş saptanmıştır (çalışma grubu: %-2,7, kontrol grubu: %-14). KMY'da azalma risedronat kullanmayan kontrol grubunda sayısal olarak daha fazla görünmekte, ancak arada istatistiksel fark bulunmamaktadır (p>0,05).

F1-LAT bölgesinden alınan sonuçlarda kontrol grubundaki hastalarda KMY’da düşüş gözlenmiş, risedronat kullananların ortalama değerlerinde değişiklik (çalışma grubu: %0, kontrol grubu% -14) olmamıştır. İki grubun univariat varyans analizinde $p<0,001$ bulunmuş olup anlamlı fark olduğunu göstermektedir

F2-LAT ölçüm bölgesinden alınan sonuçlarda 12. aydaki ortalama değerler kontrol grubunda 1. aydaki ölçümlerde elde edilenlerden $0,138 \text{ g/cm}^2$ (%-18,6) daha düşük bulunmuştur. Çalışma grubunda ise hafif bir artış kaydedilmiştir.(ortalama $0,025 \text{ g/cm}^2$, %3,8). İki grup arasındaki farkın univariat varyans analizinde $p=0,001$ bulunmuştur, iki grup arasındaki değişiklik anlamlıdır. (Tablo 4.1).

Ölçülen bölge	Grup	Ölçüm yapılan diz	1. ay ort. KMY	SD	12. ay ort. KMY	SD	1.-12. ay değişim	SD	p
F1-AP	KONTROL	15	0,657	0,213	0,565	0,164	-0,092	0,066	0.10
	ÇALIŞMA	20	0,540	0,201	0,525	0,136	-0,015	0,109	
F1-LAT	KONTROL	15	0,792	0,143	0,677	0,134	-0,116	0,103	0.001
	ÇALIŞMA	20	0,748	0,139	0,755	0,152	0,007	0,084	
F2-LAT	KONTROL	15	0,741	0,189	0,604	0,182	-0,138	0,095	0.001
	ÇALIŞMA	20	0,654	0,175	0,679	0,142	0,025	0,139	

Tablo 4.1: F1-AP, F1-LAT ve F2-LAT 1. ve 12. aylarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamaları ve değişim. SD: standart sapma, p: anlamlılık düzeyi

4.2. Tibia’dan yapılan ölçümler:

T2-AP ölçüm bölgesinden elde edilen sonuçlarda risedronat kullanan grupta 12. ayda yapılan ölçümlerde 1. ay değerlerine göre artış ($0,038 \text{ g/cm}^2$, % 7,5) ; kontrol grubunda ise düşüş kaydedilmiştir ($0,106 \text{ g/cm}^2$, %-15,4). Buradaki sonuç anlamlı farkı göstermektedir ($p<0,001$). T3-AP bölgesinden yapılan ölçüm sonuçlarında risedronat kullanan grupta 1. ve 12. aylar arasında ortalama kemik yoğunluğunda belirgin bir

değişiklik olmamış (0,007 g/cm² ,%0), kontrol grubunda azalmıştır (0,111g/cm² , %-14,8) (p=0,003; istatistiksel olarak anlamlı fark).

T2-LAT ve T3-LAT bölgelerindeki ölçümlerde risedronat kullanan grupta 12. ay değerlerinin ortalamasının 1. ay değerlerinin ortalamasına göre daha yüksek olduğu (T2-LAT'de 0,053 g/cm² , %9,4 artış, T3-LAT'de 0.035 g/cm² , %8 artış), kullanmayan grupta ise düşüş olduğu (T2-LAT 'de -0,075 g/cm² , %-11,5 , T3-LAT'de -0,044 g/cm² , %-14,8) görülmüştür.

Her iki bölgedeki ölçümler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (T2-LAT'de p=0,027, T3-LAT'de p= 0, 01) (Tablo 4.2)

Ölçülen bölge	Grup	Ölçüm yapılan diz	1. ay ort. KMY	SD	12. ay ort. KMY	SD	1.-12. ay değişim	SD	p
T2-AP	KONTROL	15	0,700	0,189	0,594	0,179	-0,106	0,055	<0,001
	ÇALIŞMA	20	0,520	0,104	0,559	0,146	0,039	0,077	
T3-AP	KONTROL	15	0,748	0,293	0,637	0,248	-0,111	0,079	0,003
	ÇALIŞMA	20	0,741	0,256	0,742	0,247	0,001	0,127	
T2-LAT	KONTROL	15	0,649	0,214	0,574	0,160	-0,075	0,088	0,027
	ÇALIŞMA	20	0,563	0,133	0,616	0,154	0,053	0,157	
T3-LAT	KONTROL	15	0,589	0,212	0,545	0,195	-0,044	0,062	0,01
	ÇALIŞMA	20	0,435	0,139	0,470	0,157	0,035	0,097	

Tablo 4.2: T2-AP, T3-AP, T2-LAT ve T3-LAT bölgelerinden postoperatif 1. ve 12. aylarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamaları ve değişim. SD: standart sapma, p: anlamlılık düzeyi

Sementsiz ve sementli protezlerde T1-AP ve T-LAT ölçümleri birbirinden farklı bölgelerden yapıldığından, bunlardan elde edilen sonuçlar kendi grupları içinde değerlendirilmiştir. Sementsiz protezlerin T1-AP bölgelerinden yapılan ölçümlerde hem risedronat kullanan, hem de kullanmayan grupta 12. aydaki değerlerin ortalaması 1. ay değerlerine göre daha düşük bulunmuştur, ilaç almayan grupta sayısal olarak daha büyük bir düşüş gözlenmekle birlikte ($-0,123 \text{ g/cm}^2$ 'ye karşılık $-0,040 \text{ g/cm}^2$) aradaki farkın p değeri 0,65 olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildir.

T1-LAT bölgesi ölçümlerinde ise ilaç alan grupta 12. ay sonu değerlerinde artış ($0,051 \text{ g/cm}^2$,% 8) almayanlarda ise düşüş ($0,127 \text{ g/cm}^2$, % -18,5) kaydedilmiştir. Aradaki farkın $p=0.001$ olması anlamlı olduğunu göstermektedir (Tablo 4.3).

Ölçülen bölge	Grup	Ölçüm yapılan diz	1. ay ort. KMY	SD	12. ay ort. KMY	SD	1.-12. ay değişim	SD	p
T1-AP	KONTROL	6	0,880	0,271	0,757	0,174	-0,123	0,117	0,65
	ÇALIŞMA	5	0,952	0,254	0,912	0,223	-0,040	0,105	
T1-LAT	KONTROL	6	0,685	0,144	0,558	0,116	-0,127	0,040	0,001
	ÇALIŞMA	5	0,640	0,126	0,771	0,174	0,051	0,058	

Tablo 4.3: Sementsiz protezlerde T1-AP ve T1-LAT 1. ve 12. aylarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamalar ve, değişim. SD: standart sapma, p: anlamlılık düzeyi

Sementli protezi olan hastaların T1-AP ölçüm sonuçlarında risedronat alanlarda KMY'nun 12. ayda arttığı ($0,024 \text{ g/cm}^2$,%3,6) almayanlarda düştüğü ($0,112 \text{ g/cm}^2$,% -13,9) ve T-LAT ölçüm sonuçlarında ise risedronat alanlarda 12. ay sonunda küçük bir artış olurken ($0,07 \text{ g/cm}^2$,%1,2), almayanlarda bir miktar düştüğü ($-0,067 \text{ g/cm}^2$,% -9,8) görülmüştür. Buna göre AP ölçümün sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,002$), lateraldeki ise anlamlı bulunmamıştır ($p=0,117$) (Tablo 4.4).

Ölçülen bölge	Grup	Ölçüm yapılan diz	1. ay ort. KMY	SD	12. ay ort. KMY	SD	1.-12. ay değişim	SD	p
T1-AP	KONTROL	9	0,802	0,263	0,690	0,216	-0,112	0,071	0,002
	ÇALIŞMA	15	0,674	0,101	0,698	0,132	0,024	0,083	
T1-LAT	KONTROL	9	0,683	0,207	0,616	0,168	-0,067	0,100	0,117
	ÇALIŞMA	15	0,591	0,094	0,598	0,090	0,007	0,060	

Tablo 4.4: Sementli protezlerde T1-AP ve T1-LAT 1. ve 12. aylarda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamaları ve değişim. SD: standart sapma, p: anlamlılık düzeyi

5. TARTIŞMA

Total eklem replasman cerrahisi alanında son yıllarda kaydedilen gelişmelerle birlikte artroplastik uygulanan hasta sayısı artmakta iken aşınma ve periprotetik osteoliz sonucu gelişen gevşeme, uygulanan tedavinin başarısını sınırlayan ve hastalara teknik olarak daha zor, başarı şansı daha düşük ve potansiyel olarak ciddi morbidite getiren revizyon cerrahisi gereksinimine yol açan en önemli faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır. Protez yüzeylerinde görülen aşınmayı azaltmaya yönelik geliştirilen yeni teknikler, farklı protez dizaynları ve yeni yüzey materyalleri ile bu sorun azaltılmaya çalışılsa da, maddelerin degradasyonu, prostetik eklemdaki mekanik etkiler, bu fonksiyona bağlı olarak protez yüzeylerindeki sürtünme gibi faktörler ortadan kaldırılamayacağından aşınma nedeniyle ortaya çıkan parçıkların etkileri görülmeye devam edecektir.

Aşınma parçıklarının protez çevresindeki osteoliz ve gevşemeden sorumlu en önemli faktör olduğu anlaşıldıktan sonra bunları azaltmanın yolları araştırılmaya başlanmış, laboratuvar deneyleri ile etki mekanizmaları moleküler düzeyde ve hayvan deneyleri ile de canlı organizmalarda incelenerek yol açtıkları kemik yıkımını durdurmaya yönelik tedavi arayışlarına yönelinmiştir.

Çalışmamıza İ.Ü.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinde Nisan 2006 ile Mart 2007 tarihleri arasında total diz protezi uygulaması yapılan hastalar dahil edilmiştir. Hastalarda postoperatif 1.ayda tibial ve femoral implantların çevresindeki kemik yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. Hastalar randomize edilerek bir kısmına haftada bir Risedronat sodyum 35 mg ve günlük kalsiyum ve aktif D vitamini (1200 mg kalsiyum ve 880 Ü (1-25 (OH)₂ D vitamin verilmiş, kontrol grubuna ise kalsiyum ve aktif D vitamini verilmiştir. Hastalara postoperatif 1. ayda ve bu çekimden sonraki 12. ayda DXA çekimlerinde protez çevresindeki kemik yoğunluğu değerlendirilmiş, Risedronat kullanan hastalar ile kullanmayanların arasında periprotetik kemik yoğunluğundaki fark ölçülmüştür. Toplam 19 hastanın 24 sementli protezi ve 9 hastanın 11 sementsiz protezi üzerinden inceleme yapılmıştır.

Literatürü tarayarak periprotetik osteoliz ile ilgili klinik çalışmalardan hem total kalça protezlerinde, hem de diz protezlerinde yapılan benzer araştırmaları inceledik. Total kalça protezi çevremelerini değerlendirmede asetabulum komşuluğunda 3 ve femoral stem çevresinde de 7 bölge (Gruen zonları) belirlenmiştir¹⁵, kemik mineral yoğunluğu değerlendirilirken de temel olarak bu zonlardaki ölçümler gözönüne alınmakta, buna göre osteoliz oranı yüksek olan bölgelerdeki KMY değişimi ile osteoliz arasında ilişki kurulmaktadır.

Periprotetik KMY değişimini kalça protezlerinde inceleyen Aldinger ve ark., sementsiz protezler çevresinde yaptıkları DXA ölçümleri ile iki ayrı grubu takip etmişler, 1.gruptakilere postoperatif 84. ay (longitudinal) ; 2. gruptakilerde ise 156. ay (kesitsel) ölçümlerin her ikisinin postoperatif 12. aydaki değerlerle karşılaştırmışlar ve her iki grupta da belirgin bir farklılık olmadığını belirtmişlerdir. Aldinger ve ark. bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, başlangıçtaki remodelasyon süreci tamamlandıktan sonra protez çevresinde kemik kaybında önemli bir değişiklik olmadığını öne sürmüşlerdir.¹ Venesmaa ve ark. 2001 yılında, Arabmotlagh ve ark. da 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında alendronat'ın kalça protezi çevresindeki KMY değişimine olan etkisini incelemişler ve postoperatif ilk 6 ayda alendronat kullananların 1. yılda protezi çevresindeki KMY değerlerinin kullanmayanlardan belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.^{2,45} Sementli total kalça protezleri çevresindeki KMY değişimine etkisi inceleyen Fokter ve ark., etidronat tedavisinin ise etkili olmadığı sonucuna varmışlardır.¹⁰

Risedronat'ın kalça protezi uygulaması yapılan hastalardaki KMY'na etkisinin araştırıldığı iki yayını inceledik, bunlardan birinde (Kinov ve ark.) periprotetik bölgenin değerlendirilmesi yapılmamış, sağlıklı kalçanın ölçümlerine ve kemik metabolizmasındaki biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Elde ettikleri sonuçlara göre risedronat ile protez olan hastalarda KMY'daki düşmenin önlenilebileceğini belirtmektedirler. Bu çalışmada da risedronat kullanılmış olmasına rağmen bizim kullandığımız yöntem ile aradaki farklılıklar nedeniyle iki çalışma arasında karşılaştırma yapmanın fazla anlamlı olmayacağını düşünüyoruz.Yamasaki ve ark.'nın çalışmasında ise kalça protezi çevresinden KMY ölçümleri yapılmış ve 6 aylık risedronat

kullanımından sonra 1. yılda bu grupta KMY'daki düşmenin engellendiği belirtilmiştir.^{23,52} Kalça protezleri ile yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar da bizim bulgularımıza benzer şekilde görülmekte ve risedronat'ın periprostetik kemik dokusundaki mineral yoğunluğunun korunmasında etkili olduğuna işaret etmektedir.

Diz protezleri çevresinden DXA ile yapılan ölçümlerde de periprostetik bölgelerdeki KMY'da düşüş olduğu çok sayıda yayında gösterilmiştir.^{22,25,26, 37,38,39,48}

Literatürden baktığımız makalelerde diz protezi çevresinde ölçüm yapan araştırmacıların birbirinden farklı alanları değerlendirdiklerini gördük. van Loon ve ark. distal femurda iki bölge belirlemişlerdir: 1-femoral komponentin proksimal ucunun üzerinde dikdörtgen biçimli 4,4 cm²'lik bir bölge, 2-femoral komponent anterior yüzünün arkasında 1,7 cm²'lik kare şeklinde bir alan. Buradan yaptıkları ölçümlerde 1. bölgede 12. ay sonunda %8 oranında düşme, 2. bölgede ise %22 oranında düşme olduğunu bildirmişlerdir. Soininvaara ve ark. distal femurda ölçüm yapılacak 5 ayrı bölge belirlemişlerdir. Femoral komponenti içine alan dikdörtgen şeklindeki bir bölge 3 eşit kısma ayrılmıştır. Anterior 1/3 anterior metafiz, orta 1/3 santral metafiz ve geri kalan 1/3 de posterior metafiz bölgeleri olarak belirtilmiş, 5. bölge de bu 3'ünün toplamını içermektedir. 4. bölge implantın 1 cm proksimalinde distal femoral metafiz bölgesi olarak belirlenmiştir. Burada stress-shielding'in önemsenmeyecek düzeyde olduğu belirtilerek kontrol bölgesi olarak belirlenmiştir. Elde ettikleri sonuçlarda en az KMY kaybının diafiz bölgesinde olduğunu (%8,4), en fazla ise santral metafiz bölgesinde (%22,8), daha sonra total metafiz bölgesinde (%17,1) ve posterior metafiz bölgesinde (%12,1) olduğunu belirtmişlerdir.

Biz hastalarımızdan risedronat almayan grupta F1-AP bölgesinde %14'lük bir azalma, F1-LAT bölgesinde ise %14,5 oranında azalma gözlemledik. Bizim F1-AP olarak belirlediğimiz bölge protez üzerindeki yaklaşık 0,5 cm genişliğinde bir bölgeyi içermektedir ve hem van Loon, hem de Soininvaara ve ark. 'nın ölçüm yapmadığı bir bölgedir. F1-LAT bölgemiz ise Soininvaara ve ark.'ının tarif ettiği gibi protezin 1 cm proksimalinde değil, hemen proksimalinde başlamakta ve suprakondiler femur bölgesine uymaktadır, bizim bölgemiz van Loon'un ekibinin belirlediği bölgeye daha yakındır. Her iki araştırmacı %8 civarında bir düşüş tespit etmişlerdir, bu bizim elde ettiğimiz sonucun (%14) altındadır. Bizim F2-LAT olarak belirlediğimiz bölge distal metafizden çok, tüm femoral komponente veya semente komşu 0,5 cm genişliğinde bir alan olduğundan

Soininvaara'nın metafiz bölgesine uymamaktadır, ama bizim sonuçlarımıza göre de KMY'daki en büyük düşüş (% 18,5) protez ile direkt komşuluğu olan bu bölgede görülmektedir ve hem onların sonuçlarına (% 22,8 düşüş) hem de van Loon ve ark.'ın protezin anterior yüzünün arkasındaki ölçüm bölgesinden elde ettiği (%22 düşüş) sonuçlarına benzemektedir.^{26,37}

Soinivaara ve ark. 19 kişilik bir hasta grubunda distal femoral periprostetik bölgede KMY üzerine alendronat'ın etkisini araştırmaya yönelik bir çalışma da yayınlamıştır.³⁸ Bu çalışmada 1 yıllık takip süresince 8 hastaya 10 mg/gün alendronat ve 500 mg/gün kalsiyum, 11 hastaya ise sadece 500 mg/gün kalsiyum verilmiştir. Postoperatif 1. hafta, 3. ay, 6. ay ve 12. ayda distal femurda KMY ölçümleri yapılarak alendronat alan ve almayan grup arasında karşılaştırma yapılmıştır. Onların elde ettiği sonuçlara göre sadece kalsiyum alan grupta tüm bölgelerde ilk 3 ay içinde en hızlı olmak üzere 12. aya kadar devam eden düşüş görülmektedir. KMY'daki düşüşü en belirgin olarak santral metafiziyel bölgede (% 23,6) kaydetmişlerdir. Bizim lateral metafiz bölgemiz Soininvaara ve ark.'ın ölçüm yaptığı bölgenin biraz daha distalinde, protezin hemen üzerinde başlamaktadır. Bizim vakalarımızda yaptığımız ölçümlerde distal diafiz lateral çekiminde risedronat kullanan grupta değişiklik görülmezken, kalsiyum kullanan grupta % 14,6 oranında bir azalma izlenmiştir, onlar ise alendronat kullanan grupta değişiklik bulmazken kullanmayanlarda % 17 oranında azalma olduğunu bildirmişlerdir, bu bakımdan bizim risedronat ile elde ettiğimiz sonuçlar onların alendronat ile elde ettikleri sonuçlara benzerdir.

F2-LAT olarak belirlediğimiz bölgeden yapılan ölçümlerde kalsiyum kullanan grupta %18,6'lık düşüş ve risedronat + kalsiyum kullananlarda %3,8'lik artış, iki grup arasında %22'nin üzerinde bir fark olduğunu göstermektedir. Soininvaara ve ark'nın çalışmasında distal metafiz olarak belirledikleri bölgeden elde ettikleri sonuçlarda kalsiyum kullanan grupta KMY'da %20 oranında azalma, alendronat kullananlarda ise %1 azalma olduğu görülmektedir. Bizim elde ettiğimiz sonuçlar bu bölgede de oranların sonuçlarına benzerlik göstermektedir, ve hem alendronat'ın, hem de risedronat'ın etkilerinin benzer olduğunu akla getirmektedir, ancak ölçüm bölgeleri birbirinden farklı olduğu için iki grubun birbiriyle bire bir kıyaslanması uygun görülmemektedir. Kanımızca periprostetik bölgedeki kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinde bizim ölçüm için belirlediğimiz

bölge yeterli olabilir, çünkü buradaki bölge protez-kemik arayüzeyindeki kemik metabolizmasında en fazla etkilenmesi beklenen yerdir. Soininvaara ve ark.'nın çalışmasında tibial komponent komşuluğundaki kemik değerlendirmeye alınmamış protezin tibia komşuluğundaki bölgelerdeki değişimden söz edilmemiştir.

Diz protezlerinin çevresindeki osteolizde alendronat'ın etkileri üzerine yapılmış bir başka araştırma da Ching-Jen Wang ve ark. tarafından tamamı kadınlardan oluşan 96 kişilik bir grupta yapılmıştır.⁴⁷ Onların çalışmasına dahil edilen hastaların tamamında aynı marka sementli diz protezi kullanılmıştır, 48 hastaya hemen ameliyat sonrasında başlanmak üzere 10 mg/gün dozunda alendronat verilmiş, 48 hastaya ise herhangi bir ilaç verilmemiştir. Postoperatif ilk hafta, 6. ay ve 12. ay sonunda DXA ile protez çevresindeki kemik yoğunluğu ölçülmüştür. Ayrıca preoperatif dönemde ve 6. ve 12. aylar sonunda serum kalsiyum, fosfor, alkali fosfataz ve 24 saatlik deoksipiridinolin düzeylerine bakılmıştır. Ching-Jen Wang ve ark.'nın çalışmasında diz çevresindeki kemik yoğunluğu ölçümünde femur distali ile tibia proksimali değerlendirilmiş, ayrıca tibia proksimalinde AP projeksiyonda protez çevresinden 3 ayrı noktadan da ölçüm yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre; kontrol grubunda 6. ay sonunda femur distalinde kemik mineral yoğunluğunda ortalama %13,8 ve 12. ay sonunda da % 7,8 oranında düşüş tespit edilmiştir. Alendronat verilen çalışma grubunda ise aynı bölgede 6. ay sonunda %10,0 artış ve 12. ay sonunda da %1,9 artış olduğu görülmüştür. Bu yayında femur distalindeki ölçüm bölgesinin neye göre belirlendiği açıklanmamıştır, ancak şekilden görüldüğü kadarıyla protezin 2-3 cm proksialinden başlamak üzere distal diafiz ve metafizin dahil edildiği geniş bir alan olduğunu düşündük. Bizim çalışmamızda 6. ay verileri olmadığından KMY'daki bu değişim paterni konusunda yorum yapamıyoruz, ancak onların elde ettiği değerlere bakılırsa alendronat alan grupta almayanlara göre 12. ay sonunda ortalama %10 civarında bir fark ortaya çıkmaktadır. Bizim ölçümlerimizde protez komşuluğunda aradaki farkın %22'yi bulduğu, metafizde ise %14 civarında olduğu görülmektedir. Ölçüm bölgeleri arasındaki ciddi farklılıklardan dolayı bu iki çalışmanın verilerini birbiri ile karşılaştırmamız zor görünmekte ve alendronat ile risedronat arasındaki olası farklılık konusunda fikir yürütülmesi güç olmaktadır. Ayrıca bizim çalışma grubumuzdaki hastaların bir kısmı sementsiz olduğundan ve birkaç hastamızda da bilateral protez uygulamaları yapıldığından gruplarımız arasındaki

benzerlikler azdır, sonuçlar yorumlanırken bu noktaların da göz önünde tutulması gerekmektedir.

Ching-Jen Wang ve ark.'nın çalışması ile bir benzerliğimiz tibia çevresindeki ölçümler konusundadır. Onların belirlediği ölçüm noktalarından ikisi AP projeksiyonda medial ve lateral korteks komşuluğunda 1'er cm derinliğinde alanlar, tibial stem distalinde 1 cm²'lik alan, lateral projeksiyonda ise tibial komponent tray'inin anteriorunda ve posteriorunda 1'er cm'lik alanlar ile distalinde 1 cm²'lik alandan oluşmaktadır. Onların AP projeksiyonda lateral, medial ve distal bölgelerinde 1. yıl sonunda sırasıyla % +14,6, %-0,2 ve %+12 oranında değişiklik kaydedilmiş, kontrol grubunda ise aynı bölgelerde değişiklik oranları %+1,3, %-13,8 ve %-4,6 şeklinde olmuştur. Lateral projeksiyonda ise proksimal anterior, proksimal posterior ve distal bölgelerin ölçümleri alendronat alan grupta % 15,6, % 3,5 ve % 11,5 oranında artış görülmüş, kontrol grubundaki değişiklik oranları sırasıyla %+3,2, %-13,8, %+0,2 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AP yönden tibia proksimal bölümünün her iki yanından alınan ölçümlerin ortalamasına (T2-AP) ve distalde de 1,32 cm² 'lik bir alanın (T3-AP) ölçümüne bakılmıştır. Lateral yönden ise ölçüm proksimalde anteriordan (T2-LAT), ve distalde stemin hemen altından (T3-LAT) yapılmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlara bakıldığında, T2-AP ve T2-LAT bölgelerindeki KMY'da risedronat alan grupta %7,5 ve %9,4 artış, sadece kalsiyum alan grupta ise %15,4 ve %11,5 düşüş izlenmektedir. T3-AP alanından alınan sonuçlarda risedronat alanlarda değişiklik görülmemiş, almayanlarda % 14,8 düşüş ölçülmüştür, T3-LAT bölgesinin sonuçları ise risedronat alanlarda %8 artış, almayanlarda % 7,4 düşüş şeklinde bulunmuştur.

Ching-Jen Wang ve ark. her iki grup hastada 12 ay sonunda kemik metabolizması ile ilgili olan bazı biyokimyasal parametrelere de bakmıştır. Kandaki kalsiyum ve fosfor seviyesinde anlamlı bir değişikliğin olmadığı, serum alkali fosfataz ile idrar 24 satlık deoksipiridinolin atılım değerlerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu, bunun da azalmış kemik rezorpsiyonunun göstergesi olduğu belirtilmiştir. Ancak, alendronat sistemik etkili bir ilaç olduğundan ve tüm kemik metabolizmasını etkilediğinden, bu biyokimyasal göstergeler yalnız protez çevresindeki kemik metabolizmasını değil, tüm vücuttaki durumu yansıtabilir, yazarlar bu konuya herhangi bir açıklama getirmemişlerdir. Literatürde biyokimyasal marker'ların

kullanımının periprostetik osteoliz teşhisinde veya tedaviyi takibindeki rolü konusunda güvenilir bir kaynağa ulaşamadık. Biz risedronat'ın kemik metabolizması üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir biyokimyasal inceleme yapmadık.

Alendronat'ın periprostetik kemik yoğunluğu üzerindeki daha uzun vadeli bir çalışma yine CJ Wang ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 54 hastanın 29'una 6 ay boyunca 10 mg/gün alendronat verilmiş, 25 hastaya ilaç verilmemiştir. Yazarlar 6., 12. ve 36. aylarda yaptıkları KMY ölçümlerinde alendronat alan hastalarda 12.ayda periprostetik bölgelerdeki KMY'nun almayanlara göre daha yüksek olduğunu (sırasıyla % +1,6'ye karşılık % -11,5 oranında değişim), ancak 36. ay kontrolünde arada anlamlı fark kalmadığını (sırasıyla %-3,9'a karşılık %-12,2, p=0,08) bildirmişlerdir.⁴⁸ Bizim hastalarımızdan sadece üçünde 2. yıl takibi yapılmıştır ve elimizdeki veriler herhangi bir yorum yapmak için yeterli değildi. Ancak gözlemlerimize göre üçü de risedronat verilmeyen grupta olan bu hastaların 24. aydaki periprostetik KMY değerlerinde 12. aya göre yükselme gözlenmekte ve postoperatif yapılan ölçüme yakın rakamlar elde edilmektedir.

Hilding ve Aspenberg tarafından 2007'de yayınlanan makalede bifosfonatların total diz artroplastisinde perioperatif lokal kullanımının sonuçları verilmiştir.²⁰ Daha önce oral klodronat verilen hastaları incelemiş olan bu ekip, ameliyat sırasında, sementasyondan önce tibia yüzeyine 1 mg (1 ml) ibandronat veya 1 ml saline solüsyonu uygulamışlardır. Çift kör olarak yürütülen çalışmada her iki gruptan 24'er hastanın 6., 12. ve 24. ay takipleri sonucunda protez migrasyonu değerlendirilmiş ve ibandronat uygulanan hastalarda anlamlı olarak daha az migrasyon olduğu gözlenmiştir. Bu uygulamanın oral bifosfonat alan hastalardaki sonuçlara üstünlüğü olmadığı belirtilmiş ve lokal tedavinin muhtemel avantajının oral bifosfonat kullanımına göre daha ucuz ve kolay olması vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda tibial komponent migrasyonu ile ilgili inceleme yapılmadığından bu konuda yorum yapamıyoruz, yalnızca risedronat ile elde ettiğimiz protez çevresindeki KMY artışı osteoliz derecesi implant fiksasyonu açısından direkt bilgi vermemektedir, bu alanlardaki düşüncemiz mevcut verilerle tahminden öteye gidemez.

Bu çalışmadan elde ettiğimiz verilere göre total diz artroplastisi sonrasında risedronat alan hastalarda postoperatif 1. yıldaki periprostetik KMY'nun, almayanlara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu ortaya koyduk. Ölçüm için seçtiğimiz bölgelerin benzer çalışmalardan farklı olması dolayısı ile sonuçlarımızda birebir karşılaştırma yapmadık, ancak genel eğilimin literatürdeki benzer çalışmalara paralellik gösterdiğini söyleyebiliriz. Diz protezleri çevresinde daha önce risedronat ile yapılmış bir çalışmaya rastlamadık, ancak alendronat ile yapılanların olumlu sonuçlar bildirdiğini gördük ve risedronat'ın en az alendronat kadar etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızın benzerlerinden bir farkı ilaç kullanma süresinin 1 yıl devam ettirmemizdir. Bifosfonat tedavisinin 1 yıl ve üzerinde sürdürülmesinin osteolize ne tür bir etkisinin olacağını bilemiyoruz, ama görünen o ki 1. yıldan sonra ilaç almayan hastalarda kemik mineral yoğunluğundaki azalma durmaktadır, bifosfonat tedavisi ise muhtemelen ilk 1 yıl içindeki bu düşüşü engellemektedir. Daha uzun süreli çalışmalar ortaya çıktıkça bifosfonatların implant fiksasyonu ve osteolizin önlenmesindeki rolü açığa çıkacaktır. Çalışmamızdaki yetersiz noktalardan bir tanesi sementsiz protez sayısının az olması, bir diğeri bilateral protezi olan hasta sayısının az olmasıdır. Sementli grup ile birlikte değerlendirmeleri yaptığımızdan protezin sementli olup olmamasının ne kadar fark yaratacağını söyleyemiyoruz. Bilateral protezi olan hastalara gelince, buradaki önemli nokta kişisel metabolik ve fiziksel aktivitenin etkisi olabilir. Daha fazla sayıda bilateral protezi olan hasta ile yapılacak bir çalışmadan periprostetik KMY değişiminin veya bifosfonatlara yanıtın kişisel faktörlerle ne ölçüde etkilenebileceği konusunda fikir edinmek mümkün olacaktır. Bu arada, periprostetik osteolizde implant aşınması ve ortaya çıkan partiküllerin yol açtığı reaksiyonlar yanında cerrahi teknik ve mekanik etkileri de göz ardı etmemek gerekmektedir.

Bifosfonatların total kalça ve diz artroplastisinden sonra verilmesinin implant çevresindeki kemik stokunun korunmasını sağladığı görülmektedir, ancak uzun vadede bu etkinin ne derece yararı olacağı, protez ömrünün uzatılmasına katkı yapıp yapmayacağı uzun süreli takipler sonrasında ortaya çıkacaktır. Bu yüzden bifosfonatların mevcut bilgilerimize göre periprostetik osteolizden korunma ve tedavisindeki rolü halen açık olmadığından bu endikasyonlarla kullanımı henüz önerilememektedir. Bu sorularımızın cevabını ancak uzun dönem takipli randomize kontrollü çalışmalar verebilecektir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda total diz protezi çevresindeki kemik mineral yoğunlundaki değişim ve bifosfonat grubu ilaçlardan risedronat'ın buna etkisi incelenmiştir. Femurda ve tibia'da belirlediğimiz bölgelerde yapılan ölçümlerde femur distal metafizinde protez komşuluğundaki bölgede KMY'daki düşmenin en fazla (%18,5) olduğu, tibia AP yönden protezin proksimal komşuluğunda %11-%15 arasında azalma ve tibial stemin distalinde yapılan ölçümlerde ortalama %7 oranında azalma olduğu görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgular literatürde belirtilen değerler yaklaşmaktadır. Risedronat verilen hastalarda ise hem tibia, hem de femur çevresindeki KMY'nun postoperatif değerlerinin korunduğu, hatta bir miktar artış olduğu görülmektedir. Femur distal metafizinde %3'ün üzerinde KMY artış, tibia çevresinde ise %7-9 oranında artış olduğunu bulduk. Spesifik bölgelerdeki değişimlerin protez stabilitesine etkisinin ne şekilde olacağı ise belli değildir. Bu bulgularımız diz protezlerinde alendronat ile yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir. Sonuçlar risedronat'ın da alendronat gibi protez çevresi KMY değerlerini koruduğuna işaret etmektedir. Eklem protezlerinde değişik arayüzlerdeki aşınma her zaman az veya çok meydana geleceğinden partikül ilişkili osteoliz potansiyeli artroplastinin doğal bir komplikasyonu olarak her zaman olacaktır. Aşınma partikülleri ile ilişkili osteoliz ortopedik cerrahi, hücresel ve moleküler biyoloji, klinik farmakoloji ve doku mühendisliği gibi değişik alanların koordine uğraşını gerektiren multidisipliner bir problemdir.

Etkili antiosteoklastojenik ve antirezorptif ajanlar olan bifosfonatlar, osteolizin önlenmesinde ve farmakolojik tedavisinde üzerinde durulan ilaçlardır. Ne var ki protez cerrahisindeki uygulamalarda yeterli takip süreleri olmadığından ancak uzun süreli çalışmaların kısa dönemde koruyucu gibi görünen bu etkilerinin klinik anlamının ne olacağı ve osteolizin önlenmesinde ve/veya tedavisindeki rollerinin ne olacağı konusuna açıklık getirilebilecektir.

7. ÖZET

TOTAL DİZ PROTEZİ ÇEVRESİNDE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMAKTA MIDIR? ÖNLENEBİLİR Mİ?

Giriş ve Amaç: Bu çalışma bifosfonat grubundan bir ilaç olan Risedronat'ın total diz artroplastisi yapılan hastalarda protez çevresindeki kemik mineral yoğunluğuna olan etkisini incelemek amacıyla yapılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif, randomize kontrollü bir çalışma yürütülmüş ve DXA ile postoperatif 1. ve 12. aylarda hastaların dizlerinde protez çevresindeki değişik bölgelerinin KMY'na bakılarak risedronat'ın etkinliği araştırılmıştır.

Toplam 28 hastanın 15'ine (20 diz) Risedronat sodyum (Actonel tb 35 mg) 1x1 hafta ve kalsiyum ve aktif vitamin D (Calcimax tb 1x1) verilmiştir, 13'üne (15 diz) ise Calcimax tb. 1x1 verilmiştir.

Hastalarda operasyondan sonraki 1. ve 12. aylarda DXA ile diz protezi çevresindeki kemik yoğunluğu ölçümü yapılmıştır. Risedronat kullanan hastalar ile kullanmayanların arasında periprostetik kemik yoğunluğunda farklılık olup olmadığı araştırılmıştır. Hastaların 12 ay sonraki verilerine bakıldığında, yalnızca kalsiyum ve D vitamini verilen hastaların 15 dizinde distal femurda kemik yoğunluğunda %14 -%18,5 azalma, kalsiyum, D vitamini ve risedronat alanların 20 dizinde aynı bölgede kemik yoğunluğunda ortalama %3-10 artma olduğu görülmüştür. Bu hastaların proksimal tibialarında, risedronat alan grupta %7-9 artış, almayan grupta ise %11-15 oranında bir düşüş görülmüştür. Bu veriler risedronat'ın protez çevresindeki mineral yoğunluğunun korunmasında ilk 12 ayda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar total diz artroplastisi yapılan hastalarda ilk 1 yıl içinde protez çevresindeki KMY'da belirgin bir azalma olduğunu göstermektedir. Bifosfonatlardan risedronat'ın bu KMY kaybını durdurabildiği, hatta bir miktar yükseltebildiği görülmektedir. Bunun protez fiksasyonunu iyileştirip iyileştiremeyeceği ve periprostetik osteoliz gelişimini yavaşlatıp yavaşlatamayacağı ancak uzun dönem takiplerde, daha büyük hasta popülasyonlarının araştırılması ile ortaya konabilecektir.

Anahtar kelimeler: Periprostetik osteoliz, Kemik mineral yoğunluğu , DXA, Risedronat

8. SUMMARY

DOES BONE MINERAL DENSITY AROUND TOTAL KNEE PROSTHESES DECREASES? IS IT PREVENTABLE?

Introduction: The aim of this study was to evaluate the effect of Risedronate, a bisphosphonate drug to the bone mineral density around the implant after total knee arthroplasty.

Materials and methods: In this randomized prospective study BMD was measured in various places around TKA at 1st and the 12th months postoperatively and the effect of risedronate was evaluated.

15 (with 20 knees) of 28 patients received Risedronate-sodium (Actonel) 35 mg/weekly with calcium and active vitamin D on daily basis, 13 (15 knees) patients received calcium and vitamin D only. BMD around the implant was measured with DXA at 1st and 12th months postoperatively. The difference between the study group and the control group was evaluated.

We found that there is significant BMD loss around the knees of patients in control group at the 12th month postoperatively ranging from 14-18,5 % around the femoral side and 11-15 % around the tibial component. Meanwhile BMD around the implants in the study group increased between 3-10 % and 7-9 % respectively. We suggest that risedronate is effective in preserving the BMD in the first year after TKA.

Conclusion: Our study shows that BMD around TKA steadily decreases during the first year postoperatively. Risedronate appears to stop this trend and preserve higher BMD around the TKA. Finally we need larger series with longer follow-up to see whether bisphosphonates will be able to slow the periprosthetic osteolysis and to contribute to longevity of prosthetic implants.

Key words: Periprosthetic osteolysis, Bone mineral density, DXA, Risedronate

10. KAYNAKLAR

1. Aldinger PR, Sabo D, Pritsch M, Thomsen M, Mau H, Ewerbeck V, Breusch SJ. Pattern of periprosthetic bone remodeling around stable uncemented tapered hip stems: a prospective 84-month follow-up study and a median 156-month cross-sectional study with DXA. *Calcif Tissue Int.* 2003 Aug;73(2):115-21.
2. Arabmotlagh M, Rittmeister M, Hennigs T. Alendronate prevents femoral periprosthetic bone loss following total hip arthroplasty: prospective randomized double-blind study. *J Orthop Res.* 2006 Jul;24(7):1336-41.
3. Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT. The basic science of periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg* 2000;82A:1478-97.
4. Aspenberg P, Herbertsson P. Periprosthetic bone resorption: particles versus movement. *J Bone Joint Surg* 1996;78B:641-6
5. Brown GC, Lokshin MD, Salvati EA, Bullough PG; Sensitivity to metal as a possible cause of sterile loosening after cobalt-chromium total hip-replacement arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 59A:164-168, 1977.
6. Carl TT, Shanbhag AS, Rubash H. Nonsurgical Management of Osteolysis. Challenges and Opportunities. 2006 *Clin Orthop Relat Res*;453:254-264
7. Charnley J: Fracture of femoral prostheses in total hip replacement: A clinical study. *Clin Orthop* 1975; 111: 105
8. Dowd JE, Sychterz CJ, Young AM, Engh CA. Characterisation of long-term femoral-penetration-rates. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:677-88.
9. Engh CA and al: Interobserver and intraobserver variability in radiographic assesment of osteolysis. *J Arthroplasty* 2002; 17 (6):752
10. Fokter SK, Komadina R, Repse-Fokter A. Effect of etidronate in preventing periprosthetic bone loss following cemented hip arthroplasty: a randomized, double blind, controlled trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118 Suppl 2:23-8.
11. J. Gallo, M. Raška, F. Mrazek: Bone Remodelling, Particle Disease and Individual Susceptibility to Periprosthetic Osteolysis. *Physiol Res.* 2007 Apr 25
12. Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, Rourke CM, O'Neil DA, Harris WH. Bone Joint Surg Am. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. 1983 Jun;65(5):575-84
13. Goodman SB, et al: Pharmacologic modulation of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 430:39
14. Green TR, Fisher J, Matthews JB, Stone MH, Ingham E. Effect of size and dose on bone resorption activity of macrophages in vitro by clinically relevant ultra molecular weight polyethylene particles. *J Biomed Mater Res Appl Biomater* 2000;53:490-7
15. Gruen TA, McNeice GM, Amsutz HC. Modes of failure of cemented stem-type femoral components:a radiograohic analysis of loosening. *Clin Orthop.* 1979; 141:17-27
16. Gupta SK, Chu A, Ranawat AS, Slamin J, Ranawat CS. Osteolysis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2007 Sep;22(6):787-99.
17. Harris WH, et al: Extensive localized bone resorption in femur following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58:612

18. Harris WH. Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review. *Acta Orthop Scand*. 1994 Feb;65(1):113-23
19. Heisel C, Silva M, Schmalzried TP. Bearing surface options for total hip replacements in young patients. *J Bone Joint Surg* 2003;85A:1366-79
20. Hilding M, Aspenberg P. Local peroperative treatment with a bisphosphonate improves the fixation of total knee prostheses: a randomized, double-blind radiostereometric study of 50 patients. *Acta Orthop*. 2007 Dec;78(6):795-9.
21. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials*. 2005; 26:1271-86
22. Karbowski A, Schwitalle M, Eckardt A, Heine J. Periprosthetic bone remodelling after total knee arthroplasty: early assessment by dual energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1999;119(5-6):324-6
23. Kinov P, Tivchev P, Doukova P, Leithner A. Effect of risedronate on bone metabolism after total hip arthroplasty: a prospective randomised study. *Acta Orthop Belg*. 2006 Jan;72(1):44-50.
24. von Knoch F, Eckhardt C, Alabre CI, Schneider E, Rubash HE, Shanbhag AS. Anabolic effects of bisphosphonates on peri-implant bone stock. *Biomaterials*. 2007; 28(24):3549
25. Liu TK, Yang RS, Chieng PU, Shee BW. Periprosthetic bone mineral density of the distal femur after total knee arthroplasty. *Int Orthop*. 1995;19(6):346-51.
26. van Loon CJ, Oyen WJ, de Waal Malefijt MC, Verdonschot N. Distal femoral bone mineral density after total knee arthroplasty: a comparison with general bone mineral density. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2001 May;121(5):282-5.
27. Looney RJ, Schwarz EM, Boyd A, O'Keefe RJ: Periprosthetic Osteolysis: An immunologist's update. *Curr Opin Rheumatol*. 2006; 18:80-7
28. Margevicius KT, Bauer TW, McMahon JT, Brown SA, Merritt K. Isolation and characterisation of debris from around total joint prostheses. *J Bone Joint Surg* 1994;76A:1664-75
29. Mark L. Wang, Peter Sharkey, Rocky Tuan: Particle Bioreactivity and Wear-Mediated Osteolysis. *The Journal of Arthroplasty* 2004; 19:8
30. Millett PJ, Allen MJ, Bostrom MPG. Effects of alendronate on particle-induced osteolysis in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* .2002; 84-A(2):236
31. Naudie DD, Ammeen DJ, Engh GA, Rorabeck CH. Wear and osteolysis around total knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*. 2007 Jan;15(1):53-64.
32. Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP: The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *J Arthroplasty*. 2006; 454:251
33. Reish TG, Clarke HD, Scuderi GR, Math KR, Scott WN: Use of multi-detector computer tomography for the detection of periprosthetic osteolysis in total knee arthroplasty. *J Knee Surg*. 19 (4):259 2006
34. Rooker GD, Wilkinson JD: Metal sensitivity in patients undergoing hip replacement: A prospective study. *J Bone Joint Surg* 62B:502-505, 1980
35. Ryd L, Albrektsson BEJ, Carlsson L. Roentgen stereophotogrammetric analysis as a predictor of mechanical loosening of knee prostheses. *J Bone Joint Surg* 1995;77B:377-83
36. Saleh KJ, Thongtrangan I, Schwarz EM. Osteolysis: medical and surgical approaches. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Oct;(427):138-47

37. Soininvaara TA, Miettinen HJA, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger PJ. Periprosthetic femoral bone loss after total knee arthroplasty: 1-year follow-up study of 69 patients. *The Knee*. 2004; 11:297-302
38. Soininvaara TA, Jurvelin JS, Miettinen HJA, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger PJ. Effect of alendronate on periprosthetic bone loss after total knee arthroplasty: A one-year, randomized, controlled trial of 19 patients. *Calcif Tissue Int*. 2002; 71:472.
39. Soininvaara TA, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM, Kröger HP. Periprosthetic tibial bone mineral density changes after total knee arthroplasty: one-year follow-up study of 69 patients. *Acta Orthop Scand*. 2004 Oct;75(5):600-5.
40. Schmalzried TP, Callaghan JJ. Wear in total hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg* 1999;81A:115-36
41. Schwarz EM, Campbell D, Totterman S, Boyd A, O'Keefe RJ, Looney RJ. Use of volumetric computerized tomography as a primary outcome measure to evaluate drug efficacy in the prevention of peri-prosthetic osteolysis: a 1-year clinical pilot of etanercept vs. placebo. *J Orthop Res*. 2003;21:1049-1055
42. Schwarz EM, Lu AP, Goater JJ, Benz EB, Kollias G, Rosier RN, Puzas JE, O'Keefe RJ. Tumour necrosis factor- alpha/ nuclear transcription factor-kappa B signalling in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2000;18:472-80
43. Thadani PJ, Waxman B, Sladek E, Bamada R, Gonzalez MH. Inhibition of particulate debris-induced osteolysis by alendronate in a rat model. *Orthopedics*. 2002; 25(1): 59
44. Trevisan C, Bigoni M, Cherubini R, Steiger P, Randelli G, Ortolani S. Dual X-ray absorptiometry for the evaluation of bone density from the proximal femur after total hip arthroplasty: analysis protocols and reproducibility. *Calcif Tissue Int*. 1993 Sep;53(3):158-61.
45. Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Alendronate reduces periprosthetic bone loss after uncemented primary total hip arthroplasty: a prospective randomized study. *J Bone Miner Res*. 2001 Nov;16(11):2126-31.
46. Vessely MB et al: Magnetic resonance imaging with metal suppression for evaluation of periprosthetic osteolysis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2006; 21(6): 826
48. Wang C-J, Wang J-W, Weng L-H, Hsu C-C, Huang C-C, Chen H-S. The effect of alendronate on bone mineral density in the distal part of the femur and proximal part of the tibia after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg*. 2003; 85-A:2121
47. Wang CJ, Wang JW, Ko JY, Weng LH, Huang CC. Three-year changes in bone mineral density around the knee after a six-month course of oral alendronate following total knee arthroplasty. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Feb;88(2):267-72.
49. Wilkinson JM, Hamer AJ, Stockley I, Eastell R. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship. *J Orthop Res*. 2005 May;23(3):520-5. Epub 2005 Jan 19.
50. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Jan;87(1):28-36.
51. Wroblewski BM. Wear of high density polyethylene socket in total hip arthroplasty and its role in endosteal cavitation. *Proc Instn Mech Engrs J Eng Med* 1997;211:109-18
52. Yamasaki S, Masuhara K, Yamaguchi K, Nakai T, Fuji T, Seino Y. Risedronate reduces postoperative bone resorption after cementless total hip arthroplasty. *Osteoporos Int*. 2007 Jul;18(7):1009-15. Epub 2007 Feb 15.