

## İBANDRONİK ASİT VE KALSİYUM-D VİTAMİNİ TEDAVİSİNİN OSTEOİNTTEGRASYON ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

### Comparison Of The Effects Of Ibandronic Acid and Calcium-D Vitamin Treatment On Osteointegration

Serhat DURUSOY<sup>1</sup> (0000-0003-4337-7740), Meriç ÇIRPAR<sup>2</sup> (0000-0001-9669-6513), Mehmet YALÇINOZAN<sup>3</sup> (0000-0002-2772-1137), Arif ASLAN<sup>4</sup> (0000-0002-7317-551X), Mahi BALCI<sup>5</sup> (0000-0001-5836-2344), Teyfik DEMİR<sup>6</sup> (0000-0001-6352-8302)

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada ibandronik asit ve kalsiyum- D vitamini kompleksinin osteointegrasyon üzerine olan etkilerini histomorfometrik ve mekanik olarak değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 45 adet dişi Sprague-Dawley cinsi ratın sol femurları üzerinde yapılmıştır. Cerrahi olarak ratların sol femurlarına intramedüller K teli yerleştirilmiştir. Ratlar rasgele eşit sayıda olacak şekilde kontrol grubu, ibandronat alan grup ve Ca+D vitamini alan grup olacak şekilde gruplandırılmıştır. Altı hafta sonra sakrifiye edilen ratların femurları mekanik teste ve histomorfometrik inceleme tabi tutulmuştur. Elde edilen veriler istatistiksel olarak kıyaslanmıştır.

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

**Sonuç:** Bu çalışma ibandronatın metal implant-kemik tutunumu üzerinde belirgin bir olumlu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Ancak, bu deneysel çalışmanın sonuçlarını destekleyecek ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Osteointegrasyon; İbandronat; Kalsiyum; D vitamini

#### ABSTRACT

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

**Material and Method:** The study was performed on 45 female Sprague-Dawley rats. Rats were divided into three groups. Intramedullary nailing was performed in all rat's left femurs with a stainless steel K-wire in 1 mm diameter. The rats in Group A, the control group, didn't receive any medication after the intramedullary nailing of left femur. The rats in Group B received calcium and 25IU vitamin D daily; in Group C received single dosage ibandronate subcutaneously after intramedullary nailing of left femurs. At the end of six weeks all the rats were sacrificed. Maximum pull out strenghts were measured for all K wires and the mean maximum pull out strenghts were calculated for each group. Hystomorphometrically the thickness of the new bone around the K wire was measured and proportioned to the thickness of the K wire to get the novel osteointegration index(Oint-E) for each group.

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

**Conclusion:** The results of this study demonstrated that ibandronate has a significant positive effect on bone metal implant integration. We believe that ibandronate can be used postoperatively to augment osteointegration of metal implants. However further clinical studies are needed to support results of this experimental study.

**Key Words:** Osteointegration; Ibandronate; Calcium; Vitamin D; Implant survival

"Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir(2012/079)"

<sup>1</sup>Yozgat Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Yozgat-Türkiye

<sup>2</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Kırıkkale-Türkiye

<sup>3</sup>Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, Lefkoşa-Kıbrıs

<sup>4</sup>T.C. Sağlık Bakanlığı Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi Anabilim Dalı Çorum- Türkiye

<sup>5</sup>Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Kırıkkale-Türkiye

<sup>6</sup>TOBB Üniversitesi Makina Mühendisliği Fakültesi, Ankara- Türkiye

Serhat DURUSOY, Dr. Öğr. Üyesi

Meriç ÇIRPAR, Doç. Dr.

Mehmet YALÇINOZAN, Dr. Öğr. Üyesi

Arif ASLAN, Uzm. Dr.

Mahi BALCI, Dr. Öğr. Üyesi

Teyfik DEMİR, Prof. Dr.

#### İletişim:

Dr. Öğr. Üyesi Serhat DURUSOY,

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yozgat

Tel: +90 532 7881390

e-mail:

serquat@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 06.12.2018

Kabul tarihi/Accepted: 07.01.2019

DOI: 10.16919/bozoktip.492978

Bozok Tıp Derg 2019;9(2):102-111

Bozok Med J 2019;9(2):102-111

## Giriş

Osteosentez, artroplasti gibi kemiğe metal implantların yerleştirildiği cerrahi girişim geçiren osteoporozlu yaşlı hastalarda, kemiğin bu implantlara tutunmasını (osteointegrasyon) artırmak komplikasyonların önlenmesi ve başarılı klinik sonuçların elde edilmesi açısından oldukça önemlidir. Osteointegrasyon ilk olarak Branemark tarafından tarif edilmiş bir terim olup canlı kemik ile yük taşıyan implant arasındaki biyolojik, yapısal ve fonksiyonel etkileşimi ifade eder (1). Branemark, canlı kemiğe uygulamış olduğu iki titanyum implant arasında kemiğin hareket ettiğini göstermiştir. Bunun üzerine araştırmalar bu mikro hareketin biyolojik, yapısal ve fonksiyonel özellikleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Osteointegrasyon klinik olarak kemik dokunun implant ile olan bağlantısını ve implantın uzun süreli stabilitesini ifade eder. Bu stabilite özellikle kemiğin biyolojik, yapısal ve fonksiyonel yapısında değişikliklere neden olan durumlarda bozulur. Toplumda en sık rastlanan ve kemik ile implant arasındaki stabiliteyi bozan en önemli kemik metabolizma hastalığı osteoporozdur. Bunun dışında hiperparatiroidizm, Paget Hastalığı, uzun süreli steroid ve non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı da hem kemik hem de vücut hemostazisini etkileyerek osteointegrasyonu bozabilir (2).

Osteoporoz, kemik kütlesinde düşüş ve kemik dokunun mikro mimari yapısında bozulma sonucunda kemik kırılabilirliğinde artma ile seyreden sistemik bir hastalıktır (3). Epidemiyolojik çalışmalarda bölgesel farklılıklar gözlenmekle birlikte prevalansı ortalama olarak 50-60 yaşlar arası kadınlarda %40-55, 60-70 yaşlar arası kadınlarda %75, 70 yaş üzeri ise %85-90 olarak bildirilmektedir(4). Osteoporozda kemik-implant tutunumu (osteointegrasyon) bozulduğu gösteren çalışmalar mevcuttur (5,6). Toplum bu kadar yaygın etkileyen bir hastalıkta tedavi başarısının ve hasta memnuniyetinin önemi artmaktadır. Bundan dolayı osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik yıkımını inhibe eden ilaçların osteointegrasyon üzerine etkileri de önem kazanmaktadır.

Biz çalışmamızda antiosteoporotik ilaçlardan ibandronat ve kalsiyum-D (Ca-D) vitamininin implant tutunumu üzerine etkilerini de karşılaştırdık. Elde

edilen verilerle, artroplasti girişimlerinde implant tutunumunu artırılabilir, implant instabilitesini azaltacak medikal uygulamalarla ilgili öneriler ortaya konabilir.

## MATERYAL METOD

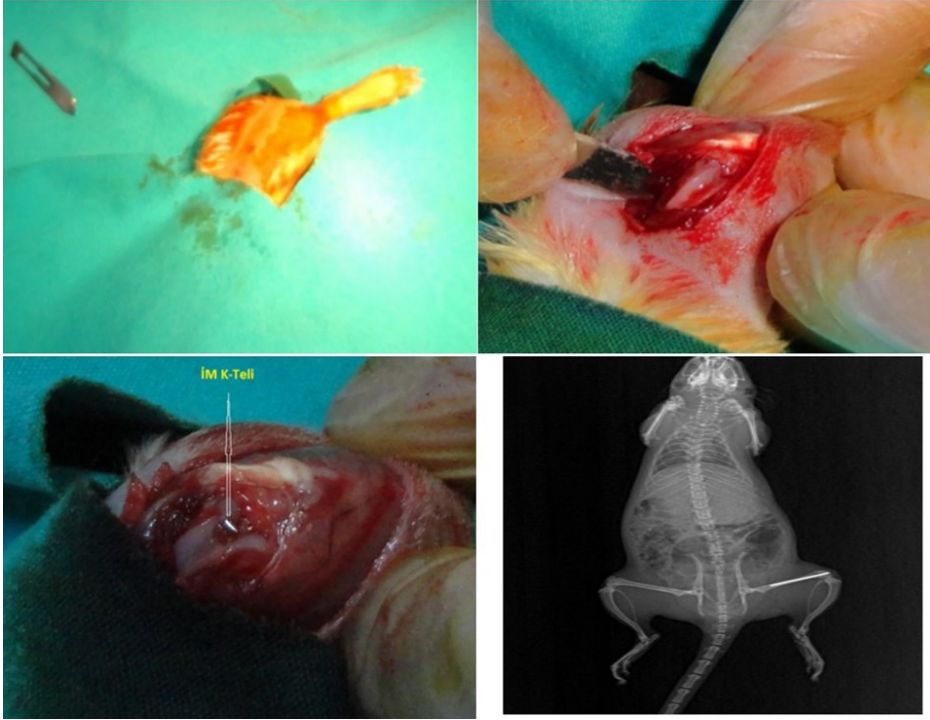
Çalışmada ağırlıkları 300-350 gr arasında değişen toplam 45 dişi Sprague- Dawley cinsi rat kullanılmıştır. Ratlar rastgele her grupta 15 hayvan olacak şekilde üç gruba ayrılmıştır. Tüm gruplarda aşağıda detayları verilmiş olan cerrahi teknikle sol femurlara retrograd olarak intramedüller Kirshner teli yerleştirilmiştir. Kontrol grubu olan Grup A ratlarda herhangi bir medikal tedavi uygulanmamıştır. Grup B ratlarda 6 hafta boyunca nazogastrik sonda yoluyla günlük 37,5mg kalsiyum ve 25IU D vitamini verilmiştir. Grup C'de yer alan ratlara ise subkütan yolla tek doz 25µg ibandronik asit verilmiştir. Grup A ve C'de bulunan ratlara da Grup B ile eşit seviyede stres yaratmak amacıyla nazogastrik sonda yerleştirilmiştir.

### İmplantların Hazırlanması

Çalışmada 1mm çapta paslanmaz çelikten yapılmış Kirshner telleri kullanılmıştır.

### Cerrahi Girişim

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



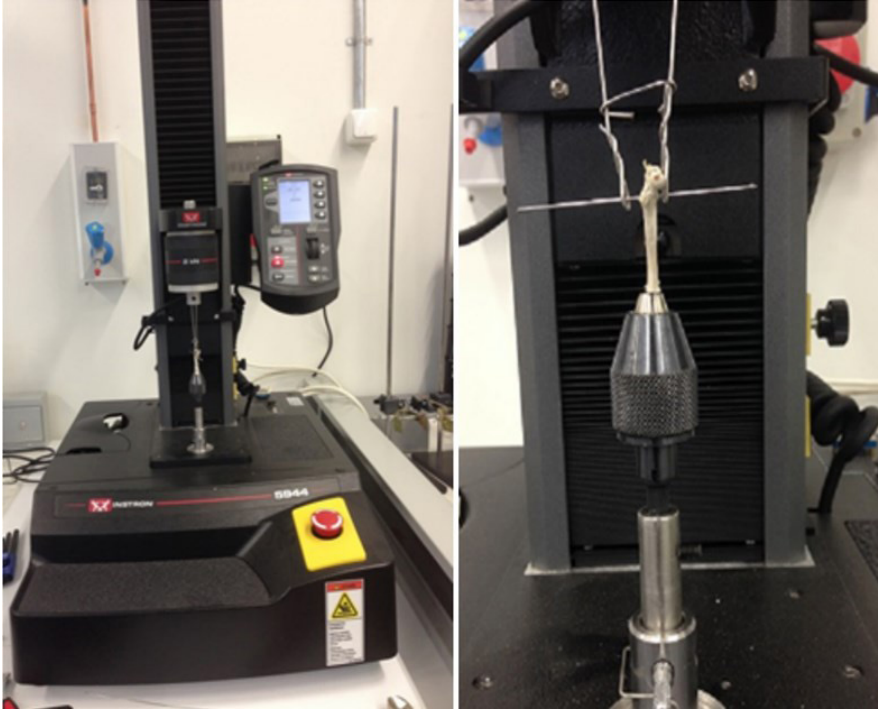
**Şekil 1:** Cerrahi işlem basamakları

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

### **Mekanik değerlendirme**

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

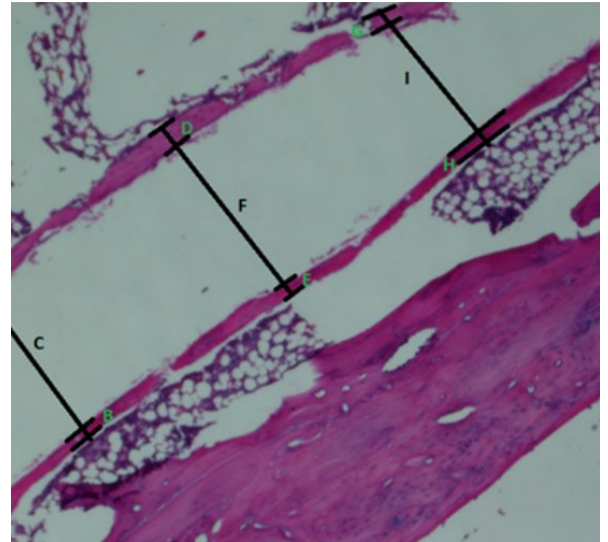
Tüm femurlarda 2mm/dk hız ile çekme işlemi gerçekleştirilmiş ve implant kemik ara yüzeyinin bu çekme işlemi sırasında göstermiş olduğu maksimum direnç gücü Newton(N) cinsinden kayıt altına alınmıştır. Her bir grupta çekme direnci için ortalama değer elde edilmiş ve gruplar arasında bu değerler için istatistiksel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



Şekil 2: Maksimum çekme direçlerinin ölçümü (Instron 5944 (Instron Inc., USA) cihazı)

### Histomorfometrik İnceleme

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



Şekil 3; Histolojik incelemede implant çevresi yeni kemik(A+B+D+E+G+H) / implant çapı(C+F+I) oranının(Oint-E) hesaplanması

### İstatistiksel analiz

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

### BULGULAR

#### Mekanik Test

Mekanik değerlendirmenin ilk aşamasında tüm gruplardaki örneklerde maksimum çekme direnci kuvvetleri ölçülmüştür. Her grupta mekanik teste tabi tutulan örneklerin maksimum çekme dirençlerine ait veriler tablo 1'de verilmiştir.

Buna göre ortalama çekme direnci gücü Grup A'da 13,38N(3,92-28,40); Grup B'de 13,65N(2,52-38,11); Grup C'de 24,67N(13,81-40,95) olarak bulunmuştur. (Tablo 1)

**Tablo 1:** Grupların ortalama çekme direnci gücü

Gruplar	N	Ort.	S.hata	Min.	Max.	P değeri
Kontrol	12	13.38	±7.84	3.92	28.4	0.001*
Ca+ D Vitamini	13	13.65	±9.51	2.52	38.11	
Ibandronat	12	24.67	±7.51	13.81	40.95	

\*=p<0.01, Kruskal Wallis Test

Çalışmanın ikinci aşamasında kontrol grubu, Kalsiyum-D vitamini tedavisi alan ve ibandronat alan grubun maksimum çekme dirençleri karşılaştırılmıştır. Kalsiyum-D vitamini tedavisi uygulanan grup ile kontrol grubuna ait ortalama değerler karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür. (Tablo 2)

İbandronik asit tedavisi uygulanan grubun ortalama değeri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tedavi grubunda ortalama maksimum çekme direnci değerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. (p=0.001) (Tablo 2)

İbandronik asit tedavisi uygulanan grubun ortalama değeri kalsiyum-D vitamini tedavisi uygulanan grup ile karşılaştırıldığında ibandronik asitle tedavi edilen grupta ortalama maksimum çekme direnci değerinin kalsiyum-D vitamini verilen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür. (p=0.001) (Tablo 2)

**Tablo 2:** Grupların karşılaştırılması

Gruplar	N	Ort.	S.hata	Min.	Max.	P değeri
Kontrol	12	13.38	±7.84	3.92	28.40	0.828
Ca+ D vitamini	13	13.65	±9.51	2.52	38.11	
Kontrol	12	13.38	±7.84	3.92	28.40	0.001**
Ibandronat	12	24.67	±7.51	13.81	40.95	
Ca+ D vitamini	13	13.65	±9.51	2.52	38.11	0.001**
Ibandronat	12	24.67	±7.51	13.81	40.95	

\*\*=p<0.01, Mann Whitney U test

#### Histomorfometrik inceleme

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

**Tablo 3:** Oint-E değerlerinin istatistiksel değerlendirme verileri

Gruplar	N	Ort.	S.hata	Min.	Max.	P değeri
Kontrol	5	0.038	±0.011	0.024	0.05	0.008*
Ca+ D Vitamini	5	0.053	±0.017	0.04	0.08	
Ibandronat	5	0.148	±0.108	0.078	0.342	

\*\*=p<0.01, Kruskal Wallis testi

Kontrol grubu ile kalsiyum-D vitamini grubunun Oint-E'leri karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.(p=0.172) (Tablo 4)

Kontrol grubu ile ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun Oint-E'leri karşılaştırıldığında ibandronik asit grubunda endeksin daha yüksek olduğu ve iki grup arasında bu açıdan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. (p=0.009) (Tablo 4)

Son olarak kalsiyum- D vitamini grubu ile ibandronik asit tedavisi uygulanan grubun Oint-E'leri karşılaştırıldığında ibandronik asit grubunda endeksin daha yüksek olduğu ve iki grup arasında bu açıdan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. (p=0.016) (Tablo 4)

**Tablo 4:** Grupların Oint-E değerlerinin karşılaştırılması

Gruplar	N	Ort.	S.hata	Min.	Max.	P değeri
Kontrol	5	0.038	±0.011	0.024	0.05	0.172
Ca+ D vitamini	5	0.053	±0.017	0.04	0.08	
Kontrol	5	0.038	±0.011	0.024	0.05	0.009**
Ibandronat	5	0.148	±0.108	0.078	0.342	
Ca+ D vitamini	5	0.053	±0.017	0.04	0.08	0.016*
Ibandronat	5	0.148	±0.108	0.078	0.342	

\*\*=p<0.01, \*=p<0.05, Mann Whitney U testi

## TARTIŞMA

Yaşlılıkla beraber ortaya çıkan osteoporoz ve dejeneratif eklem hastalıkları osteosentez ve artroplasti girişimlerinin sayısını artırmaktadır. Bu cerrahi girişimlerin sonuçlarını etkileyen en önemli faktörlerden birisi de kemik dokunun implanta göstermiş olduğu yanıtıdır(osteointegrasyon). Kemik metabolizması üzerinde olumsuz etkileri olan ileri yaş aynı zamanda kemik osteointegrasyonunu da bozmaktadır. Buna bağlı olarak osteosentez ve artroplasti gibi tedavilerin başarısını düşürür (2,7).

Günümüzde total diz ve kalça artroplastilerinden sonra revizyon oranları yaklaşık %10 civarındadır (8,9). Kalça artroplastisinde %79, diz artroplastisinde de %70'e varan oranlarda bu revizyon nedeni aseptik gevşeme ve instabilitedir(10). Aseptik gevşemenin yapılan çalışmalarda osteointegrasyonu olumsuz yönde etkileyecek birçok nedenden dolayı olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenler hastaya, implanta ve uygulanan cerrahi tekniğe bağlı olan nedenler olarak üç grupta incelenebilir (8,10).

Osteointegrasyonu bozan hastaya bağlı nedenler arasında implant uygulanan kemik doku kütlelerinde azalma, vücut kitle endeksinde artış, hastanın metabolik durumunun bozukluğu, genetik ve ek sistemik hastalıklarının varlığı sayılabilir(7,11,12). Osteoporoz gibi kemik kütlelerinde azalmayla seyreden hastalıklarda, yaşlılıkla beraber ortaya çıkan anormal osteoblast üretimi ile osteoklastik hücre aktivasyonun arttığı ve kemik hücreleri arasındaki sinyal iletişiminin bozulduğu gösterilmiştir(5). Bununla birlikte yaşlılıkta ortaya çıkan hormonal değişiklikler de uygulanan implant çevresindeki kemik üretimini azaltmakta ve kemik yıkımını artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda osteoporozda kemik implant tutunumunun azaldığı gösterilmiş, bu etkileşimde ortaya çıkan histopatolojik değişiklikler net bir şekilde ortaya konmuştur (5).

Kırık tespitinde ve artroplastide kullanılan implanta ve uygulanan cerrahiye bağlı gelişen aseptik gevşeme üzerine literatürde birçok çalışma bulunmaktadır(8,10,13–15). Artroplasti sonrası aseptik gevşemenin en sık nedeni debris tarafından başlatılan inflamasyondur(10). Ayrıca bu partiküller implant yüzeylerindeki hidrostatik basıncı artırarak implantlar arasındaki uygunsuz hareket miktarını artırmakta ve bunun sonucunda da debris daha da artmaktadır. Temas eden yüzeyler arasındaki uyumsuzluk, bağ dengesindeki bozukluk, çimentolama tekniği gibi nedenler de hem debris oluşumuna ve enflamatuar sürecin başlatılmasına hem de osteointegrasyon için gerekli olan mekanik instabilitenin bozulmasına neden olarak aseptik gevşemeye neden olmaktadır.

Tüm bu nedenler, daha iyi kemik implant tutunumu elde edebilme gereksinimi doğurmuş ve birçok araştırmacı implantasyon sonrası osteointegrasyonu etkileyebilecek değişik faktörler üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bundan dolayı ilk olarak interpozisyon artroplastisi şeklinde başlayan, cam ile devam ederek ardından metal implantlara geçilmesi ve bununla da yetinilmeyip metallere alışımlar halinde kullanılması hep daha iyi kemik implant tutunumu elde etmek için yapılan çalışmaların bir sonucudur(16).

İmplantların içeriğinde kullanılan bu materyaller osteointegrasyon üzerine etkili olmakla beraber tek başlarına osteointegrasyonun artırılmasında yeterli

olmamıştır. Bu nedenle yapılan ileri çalışmalarda implant yüzey yapısının (poroz olup olmaması), şeklinin, kaplama özelliklerinin de kemik implant tutunumu üzerine etkisinin olduğu gösterilmiştir(17). Osteointegrasyonu artırmak için implant yüzeyi parlatılarak fibröz tutunma, pürüzlendirilerek ya da kumlanarak da biyolojik kemik doku oluşumu tetiklenmiştir.

İmplantların ve protez yüzeylerinin biyoaktif maddeler ile kaplanarak osteoindüksiyon yoluyla tutunumu artıracığı düşünülerek kaplama materyallerine hidroksiapatit, kalsiyum fosfat, kemik morfojenik protein ve vasküler endotelial büyüme faktörü eklenmiştir. Bu yolla implant kemik tutunumunun artırılabilceği hem deneysel hem de klinik çalışmalarda ortaya konmuştur (18–20).

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

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

Bifosfonatların sistemik ve lokal uygulamalarının implant çevresi osteointegrasyonu artırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmalarda osteointegrasyon değerlendirilirken implant çevresi yeni oluşan kemik dokunun histolojik yapısı ve implant kemik ara yüzeyinin yüke karşı davranışı incelenmiştir. Bifosfonatların osteointegrasyona olan etkileri kendi içlerinde de kıyaslanmış, zolendronik asitin osteointegrasyonu en yüksek oranda artırdığı saptanmıştır (21).

Çalışmamızda kalsiyum-D vitamini tedavisinin metabolik yönden sağlıklı deneklerde implant çevresinde kortikal kemik oluşumu ve implant maksimum çekme gücünde herhangi bir etkisinin olmadığını tespit ettik. Literatürde sadece D vitamini replasmanı altında osteointegrasyonu değerlendiren deneysel çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir.

Akhavan ve ark (22) yaptıkları randomize plasebo kontrollü deneysel çalışmada D vitamini replasmanının kemik implant temasında bir etkiye sahip olmadığını göstermişlerdir. Wu ve ark.(23) ise diabetik sıçanlarda yaptıkları çalışmalarda tek başına D vitamini tedavisi uygulanan grupta osteointegrasyonda bir artış görmemişler, insülin ile kombine D vitamini verilen grupta ise osteointegrasyonun arttığı saptamıştır. Bu çalışmadaki verilerde D vitamin tedavisinin tek başına osteointegrasyon üzerinde etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu veriler bizim çalışmamızdaki bulgular ile birleştirildiğinde D vitamini tedavisinin tek başına ya da kalsiyum ile kombine edilmesinin osteointegrasyon üzerinde belirgin bir etki göstermediği fikrini desteklemektedir. Wu ve ark.'ın çalışmasında insülin ile kombine D vitamini tedavisinde osteointegrasyonun artmış bulunması kemik yapımındaki artışın oldukça kuvvetli bir anabolik hormon olan insülinin bir etkisi olacağını akla getirmektedir.

Zhou ve ark.(24) yukarıdaki ve bizim çalışmamızdaki bulguların aksine osteoporotik sıçanlarda D vitamini tedavisinin kontrol grubu ile kıyaslandığında kemik hacmini, osteointegrasyonu, ortalama trabekül sayı ve kalınlığını, trabeküler bağlantı yoğunluğunu artırdığını, trabeküler ayrışmayı ise azalttığını ortaya koymuşlardır. Aynı çalışmada biyomekanik olarak çekme gücünün de belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle kıyaslandığında bu çalışmada ortaya konan sonuçların farklı olması çalışmamızda kemikte metabolik hastalığı olmayan, kemik yapım yıkım sürecinin olağan işlediği hayvanlar üzerinde çalışmış olmamıza bağlı olabilir. D vitamini eksikliğinin implant osteointegrasyonunu ve implant çevresinde kortikal kemik yapımını olumsuz etkilediği gösterilmiştir(25,26).

Zhou ve ark.(24) tarafından D vitamini tedavisinin osteoporotik sıçanlarda gösterilmiş olan osteointegrasyon üzerindeki olumlu etkileri bu deneklerde osteoporoz geliştirilmesi nedeniyle ortaya çıkma ihtimali olan D vitamini ve kalsiyum eksikliğine bağlı olabilir. Bu bulgular ışığında osteoporotik olmayan hastalarda D vitamini tedavisinin tek başına veya kalsiyum ile kombine edilmesinin kemik implant

tutunumu üzerinde ek bir katkısı olmadığı söylenebilir. Osteoporotik hastalarda ise D vitamini tedavisinin tek başına veya kalsiyum ile kombine edilerek, diabetik hasta grubunda ise özellikle insülin tedavisi ile kombine edilerek uygulandığında implant tutunumu üzerinde oldukça olumlu etkilere sahip gibi görünmektedir.

Çalışmamızda ibandronik asit ile elde ettiğimiz bulgular bu tedavinin metabolik hastalığı olmayan kemiklerde osteointegrasyon üzerine hem histomorfometrik hem de biyomekanik olarak olumlu etkileri olduğunu göstermektedir. Literatürde bifosfonat tedavisinin osteointegrasyon üzerine olan etkileri birçok çalışma ile değerlendirilmiştir(27–35). Bu çalışmaların tamamında bifosfonat grubu ilaçların osteointegrasyon üzerinde olumlu etkileri olduğu ortaya konmuştur. İbandronik asit tedavisinin değerlendirildiği çalışmada Kurth ve ark(36) osteoporotik sıçanlarda hem kemik mineral yoğunluğunda hem de histomorfometrik olarak osteointegrasyonda artış olduğunu göstermişlerdir. Eberhardt ve ark(31) ise osteoporotik olmayan sıçanlarda yaptıkları bir çalışmalarında hem hidroksiapatit kaplı hem de hidroksiapatit kaplı olmayan implantların düşük doz (1-2,5µg) ibandronik asit tedavisi altında osteointegrasyonunu değerlendirmişler ve sadece hidroksiapatit kaplı olan implantlar ile tutunumda osteointegrasyonun arttığını göstermişlerdir. Diğer çalışmalarında ise tek doz ibandronat uygulanmasının günlük uygulanması kadar etkin olduğunu bulmuşlardır(37).

Bizim elde ettiğimiz bulgular yüksek doz (25µg) ibandronik asit tedavisinin Kurth ve ark'ın yaptığı çalışmayı destekler nitelikte olduğunu göstermektedir(36). Eberhardt'ın çalışmasında deneklere düşük doz ibandronik asit verilmiş olması bu tedavinin etkinliğinin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir(31). Her iki çalışmada osteointegrasyonun mekanik olarak değerlendirilmemiş olması, sadece histomorfometrik değerlendirme yapılması bu çalışmaların sonuçları açısından detaylı yorum yapmayı engellemektedir.

Pubmed ve Index medicus taramamız sonucunda, diğer bifosfonatlar çeşitleriyle gerçekleştirilmiş çalışmalar(38) olmakla birlikte, ibandronik asitin osteointegrasyon üzerindeki etkilerini hem histomorfometrik hem de

mekanik olarak değerlendiren ve bu iki değerlendirmeyi birleştiren bir çalışma tespit edemedik. Çalışmamız ibandronik asitin kemik implant tutunumu üzerinde biyomekanik olarak da olumlu etkileri olduğunu gösteren öncül prelinik çalışmalardan birisidir. Bauss ve ark(39) ile Russell ve ark(40)'ın yaptıkları benzer çalışmalar ibandronik asit tedavisi altında oluşan kemik kitlesinin, mimari yapısının ve dayanıklılığının korunduğunu hatta arttığını göstermişlerdir. Ancak bu çalışmalarda ibandronik asitin osteointegrasyon üzerine olan etkileri değerlendirilmemiştir.

Literatürde yine bir bifosfonat olan zolendronik asitin osteointegrasyona olan etkilerini değerlendiren çalışmalarında Suratwala ve arkadaşları(41) zolendronik asitin hidroksiapatit kaplı implantların çekme direncini belirgin şekilde artırmış olduğunu ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamız ve diğer bifosfonatlar üzerinde yapılan çalışmaların ışığında bifosfonat tedavisi altında implantların osteointegrasyonunda etkili olabileceğini söyleyebiliriz. Bu tedaviler osteoporozu olan hastalarda internal fiksasyon ya da artroplasti amacıyla gerçekleştirilen implantasyonlarda hem osteoporoz tedavisi hem de osteointegrasyonun artırılması amacıyla kullanılabilirler. Ancak bu etkilerinin ortaya konabilmesi amacıyla klinik çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekir.

Bifosfonatların uzun süreli kullanımları durumunda kemik yeniden şekillenmesini olumsuz etkilediği ve ikincil kırıklara neden olduğu bildirilmektedir(42–44). Ayrıca bifosfonatların özofagus kanseri, çenede osteonekroz, atrial fibrilasyon, oküler inflamasyon, kas ve eklem ağrıları, algı kaybı gibi yan etkilerinin olduğu bilinmektedir. Osteointegrasyon amacıyla kullanımlarını değerlendirmek için yapılacak olan klinik çalışmalarda, bifosfonat grubu ilaçların klinik uygulamada ortaya çıkan yan etkileri de değerlendirme altına alınmalı, tedavi protokolleri bu verilere göre gerçekleştirilmelidir.

İbandronik asitin osteointegrasyona etkilerini değerlendiren bu çalışmanın zayıf yönleri olarak deneklerde osteoporoz yaratılmamış olmasını, çalışma gruplarındaki denek sayısının az olmasını ve konvansiyonel radyografi yada mikro bilgisayarlı



tomografi(BT) taramalarının yapılmamış olmasını sayabiliriz. Bu çalışma bahsedilen eksikliklerin giderildiği birçok benzeri deneysel ve klinik çalışmaya ışık tutacak niteliktedir.

## SONUÇ

Ortaya koymuş olduğumuz bulgular, bifosfonatlar ile yapılmış olan diğer çalışmalar ile birleştirildiğinde, implant kemik tutunumunun problemlili olabileceği düşünülen hastalarda cerrahi sonrasında bu ilaçlarla yapılacak tedavilerin implant yetmezliği ve gevşemesi gibi problemleri azaltacağını düşündürmektedir. İbandronik asit artroplastide sık görülen bir komplikasyon olan aseptik gevşemeyi engellemek amacıyla özellikle osteoporotik hastalarda uygulanabilecek bir tedavi olabilir. Ancak klinik açıdan anlamlı olabilecek bulgular ortaya koyabilmek ve bir tedavi protokolü oluşturabilmek için hem deneysel hem de klinik ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Brånemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent*. 1983;50:399–410.
2. Mavrogenis a F, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. *J Musculoskelet Neuronal Interact* [Internet]. 2009;9:61–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19516081>
3. Reid DM. Osteoporosis, Handbook.
4. Clinics RO. Hastalarda Osteoporoz < nsidans >. 2010;10–3.
5. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini a, et al. Osteoporosis and biomaterial osseointegration. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2004 Dec [cited 2013 Dec 31];58:487–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15511604>
6. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem* [Internet]. 1999 Aug;45(8 Pt 2):1353–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430818>
7. Ochsner PE. Osseointegration of orthopaedic devices. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2011 May [cited 2013 Dec 31];33(3):245–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21253729>
8. Macinnes SJ, Gordon A, Wilkinson JM. Risk Factors for Aseptic Loosening Following Total Hip Arthroplasty. 1960;
9. Austin MS, Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH. Knee failure Mechanisms after Total Knee Arthroplasty. 2004;3(1):55–9.
10. Ulrich SD, Seyler TM, Bennett D, Delanois RE, Saleh KJ, Thongtrangan I, et al. Total hip arthroplasties: what are the reasons for revision? *Int Orthop* [Internet]. 2008 Oct [cited 2014 Jan 28];32(5):597–604. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2551710&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

11. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ* [Internet]. 2003 Aug;67(8):932–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12959168>
12. Franchi M, Fini M, Martini D, Orsini E, Leonardi L, Ruggeri a, et al. Biological fixation of endosseous implants. *Micron* [Internet]. 2005 Jan [cited 2013 Dec 19];36(7–8):665–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16233979>
13. Friedman RJ, Hirst P, Poss R, Kelley K, Sledge CB. Results of revision total knee arthroplasty performed for aseptic loosening. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 1990 Jun;(255):235–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2347157>
14. Clement AND. Results of Revision Total Knee Arthroplasty Performed for Aseptic Loosening. 1984;235–41.
15. Sundfeldt M, Carlsson L V, Johansson CB, Thomsen P, Gretzer C. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop* [Internet]. 2006 May [cited 2014 Jan 31];77(2):177–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16752278>
16. Canale B. Kalça Artroplastisi. In: Campbells Operative Orthopaedics. p. 313.
17. Köse N. Biyomalzemeler ve İmplantlara Biyolojik Yan ıt. :1–10.
18. Faensen B, Wildemann B, Hain C, Höhne J, Funke Y, Plank C, et al. Local Application of BMP-2 Specific Plasmids in Fibrin Glue does not Promote Implant Fixation. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011;12(1):163. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/163>
19. Abe E. Function of BMPs and BMP antagonists in adult bone. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1068:41–53.
20. Hunziker EB, Enggist L, Küffer a, Buser D, Liu Y. Osseointegration: the slow delivery of BMP-2 enhances osteoinductivity. *Bone* [Internet]. 2012 Jul [cited 2014 Feb 9];51(1):98–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22534475>
21. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman L a. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* [Internet]. 2008 Jul [cited 2013 Dec 31];106(1):5–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18504149>
22. Akhavan A, Noroozi Z, Abbas A, Haghighat A, Jahanshahi GR, Sayed L, et al. The effect of vitamin D supplementation on bone formation around titanium implants in diabetic rats. 2012;9(5):582–7.
23. Wu Y, Yu T, Yang X, Li F, Ma L, Yang Y, et al. Vitamin D3 and insulin combined treatment promotes titanium implant osseointegration in diabetes mellitus rats. *Bone* [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 Jan 23];52(1):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985888>
24. Zhou C, Li Y, Wang X, Shui X, Hu J. 1,25Dihydroxy vitamin D(3) improves titanium implant osseointegration in osteoporotic rats. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 Feb 9];114(5 Suppl):S174–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063395>
25. Kelly J, Lin A, Wang CJ, Park S, Nishimura I. Vitamin D and bone physiology: demonstration of vitamin D deficiency in an implant osseointegration rat model. *J Prosthodont*. 2009;18:473–8.
26. Dvorak G, Fügler A, Watzek G, Tangl S, Pokorny P, Gruber R. Impact

- of dietary vitamin D on osseointegration in the ovariectomized rat. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2012;23:1308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151621>
27. Im G-I, Qureshi S a, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast proliferation and maturation by bisphosphonates. *Biomaterials* [Internet]. 2004 Aug [cited 2013 Dec 31];25(18):4105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15046901>
28. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone* [Internet]. 2011 Jul [cited 2014 Feb 4];49(1):2–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21555003>
29. Müller R, Recker RR. Bisphosphonate action on bone structure and strength: Preclinical and clinical evidence for ibandronate. *Bone* [Internet]. 2007 Nov [cited 2013 Dec 31];41(5):S16–23. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328207006059>
30. Wilkinson JM, Little DG. Bisphosphonates in orthopedic applications. *Bone* [Internet]. 2011 Jul [cited 2013 Dec 31];49(1):95–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21256254>
31. Eberhardt C, Schwarz M, Kurth AH. High dosage treatment of nitrogen-containing bisphosphonate ibandronate is required for osseointegration of cementless metal implants. *J Orthop Sci* [Internet]. 2005 Dec [cited 2013 Dec 31];10(6):622–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16307188>
32. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials* [Internet]. 2002 Jul;23(14):2879–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12069328>
33. Kajiwaru H, Yamaza T, Yoshinari M, Goto T, Iyama S, Atsuta I, et al. The bisphosphonate pamidronate on the surface of titanium stimulates bone formation around tibial implants in rats. *Biomaterials* [Internet]. 2005 Mar [cited 2013 Dec 31];26(6):581–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15282136>
34. Bobynd JD, McKenzie K, Karabasz D, Krygier JJ, Tanzer M. Locally delivered bisphosphonate for enhancement of bone formation and implant fixation. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Feb 9];91 Suppl 6:23–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884409>
35. Fischer D-C, Jensen C, Rahn A, Salewski B, Kundt G, Behets GJ, et al. Ibandronate affects bone growth and mineralization in rats with normal and reduced renal function. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2013 Dec 31];26(1):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20953634>
36. Kurth a H a, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Baus F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone* [Internet]. 2005 Aug [cited 2013 Dec 13];37(2):204–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936997>
37. Eberhardt C, Stumpf U, Brankamp J, Schwarz M, Kurth AH. Osseointegration of cementless implants with different bisphosphonate regimens. *Clin Orthop Relat Res*. 2006;447:195–200.
38. Andersson T, Agholme F, Aspenberg P, Tengvall P. Surface immobilized zoledronate improves screw fixation in rat bone: a new method for the coating of metal implants. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2010 Dec [cited 2013 Dec 31];21(11):3029–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20857321>
39. Baus F, Dempster DW. Effects of ibandronate on bone quality: preclinical studies. *Bone* [Internet]. 2007 Mar [cited 2013 Dec 31];40(2):265–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16996333>
40. Russell RGG. Ibandronate: pharmacology and preclinical studies. *Bone* [Internet]. 2006 May [cited 2013 Dec 31];38(4 Suppl 1):S7–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16531132>
41. Suratwala SJ, Cho SK, van Raalte JJ, Park SH, Seo SW, Chang S-S, et al. Enhancement of periprosthetic bone quality with topical hydroxyapatite-bisphosphonate composite. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2008 Oct [cited 2013 Dec 31];90(10):2189–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2657477&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
42. Neviasser AS, Lane JM, Lenart B a, Edobor-Osula F, Lorch DG. Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2008;22:346–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448990>
43. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker G a, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* [Internet]. 2011 Feb 23;305:783–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343577>
44. Gallagher AM, Rietbrock S, Olson M, Staa TP Van, Al GET. Fracture Outcomes Related to Persistence and Compliance With Oral Bisphosphonates. 2008;23.