

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

**STEROİD OLMAYAN ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLARIN VE  
HİDROKSİAPATİT KAPLAMANIN KEMİK TUTUNUMU  
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ:  
BİYOMEKANİK VE HİSTOLOJİK DENEYSEL ÇALIŞMA**

**Dr. Ahmet SALDUZ**

**Tez danışmanı: Doç. Dr. Önder İ. KILIÇOĞLU**

**İSTANBUL**

**2010**

## TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD’da geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince;

Kliniđimizde oluŐturdukları uygun çalışma ortamı nedeniyle İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Ortopedi ve Travmatoloji ABD başkanı Prof. Dr. Önder Yazıcıoğlu’na, tez çalıŐmam süresince ilgi ve desteğini esirgemeyen, eski tez hocam Prof. Dr İ. Remzi Tözün ve yeni tez hocam Doç. Dr. Önder İ. Kılıçoğlu’na, tezimi hazırlamamda başından sonuna kadar her zaman yanımda bulduğum Uz. Dr. Fatih Dikici’ye, klinikte tecrübelerini paylaŐtıđım tüm hocalarım, başasistanlarım, birlikte uyum içinde çalıŐtıđımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline ve her Şey için değerli aileme ve eŐime teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR .....   | II   |
| İÇİNDEKİLER .....  | III  |
| TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....   | IV   |
| ŞEKİL LİSTESİ.....   | VI   |
| SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....                                      | VIII |
| ÖZET .....   | IX   |
| ABSTRACT .....   | XI   |
| I. GİRİŞ .....   | 1    |
| II. GENEL BİLGİLER.....  | 6    |
| II.A İMPLANT YÜZEY SEÇENEKLERİ.....  | 7    |
| II.B. İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİ.....                                       | 12   |
| II.C. ÇİMENTOSUZ KALÇA PROTEZLERİNİN<br>KLİNİK UYGULAMA VE SONUÇLARI ..... | 19   |
| II.D. NSAİİ'LER VE DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ.....                   | 28   |
| III. GEREÇ VE YÖNTEM .....   | 41   |
| III.A İMPLANT TASARIMI.....  | 41   |
| III.B. CERRAHİ TEKNİK.....   | 43   |
| III.C İZLEM.....   | 44   |
| III.D. ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI.....  | 45   |
| III.E. BİYOMEKANİK İNCELEME.....   | 47   |
| III.F HİSTOLOJİK İNCELEME.....   | 48   |
| III.G. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....                                    | 52   |
| IV. BULGULAR.....  | 53   |
| IV.A. BİYOMEKANİK İNCELEME BULGULARI.....                                  | 53   |
| IV.B. HİSTOLOJİK İNCELEME BULGULARI.....                                   | 58   |
| V. TARTIŞMA VE SONUÇ.....  | 69   |
| KAYNAKLAR.....   | 75   |
| HAM VERİLER.....   | 83   |
| ETİK KURUL KARARI.....   | 86   |
| ÖZGEÇMİŞ .....   | 87   |

## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1:** FDA'nın HA kaplama şartları.

**Tablo 2:** Bükülme sertliğine bakılarak hesaplanmış stem ve kemik metaryallerin elastik modülleri

**Tablo 3:** Fiksasyon tiplerine göre orta ve uzun dönem femoral komponent sonuçları.

**Tablo 3:** Goosen ve ark. yaptığı derlemedeki çalışmaların karakteristik özellikleri.

**Tablo 4:** Deney gruplarını ve çalışmaya alınan femur örneklerinin sayıları.

**Tablo 5:** Grupların biyomekanik deneyde elde edilen ortalama değerleri.

**Tablo 6:** İmplant çevresindeki yeni kemik doku alanı incelemesindeki grupların ortalama değerleri.

**Tablo 7:** İmplant çevresi total kemik yüzdesi ve temaslı total kemik yüzdesi değerleri.

**Tablo 8:** Değerlendirme parametrelerinin toplu olarak gösterildiği grupların karşılaştırılması. D: Diklofenak grubu, C: Celecoxib grubu, K: Kontrol grubu, (-):gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yok

**Tablo 9:** Grupların kendi içlerinde değerlendirildiğinde ve tüm HA kaplı ve poröz yüzeyli implantlar beraber değerlendirildiğinde HA kaplı ve poröz yüzeyli implantların değerlendirilen parametrelere göre karşılaştırılması. (+): istatistiksel olarak anlamlı fark var, (-):istatistiksel olarak anlamlı fark yok.

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik 1:** Kontrol grubunun ortalamaya en yakın örneğinin tutunma kuvveti-zaman eğrisi.

**Grafik 2:** Diklofenak grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

**Grafik 3:** Celecoxib grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

**Grafik 4:** Kontrol grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

**Grafik 5:** Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının eşleştirilmiş karşılaştırılması.

**Grafik 6:** HA kaplı sağ femur implantların biyomekanik sonuçlarının gruplara göre karşılaştırması.

**Grafik 7:** Poröz yüzeyli sol femur implantların biyomekanik sonuçlarının gruplara göre karşılaştırması.

**Grafik 8:** Diklofenak grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantların total kemik alanları değerlerinin karşılaştırılması.

**Grafik 9:** Celecoxib grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantlarının total kemik alanlarının karşılaştırılması.

**Grafik 10:** Kontrol grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantlarının total kemik alanlarının karşılaştırılması.

**Grafik 11:** Tüm grupların HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantların total kemik alanlarının karşılaştırılması.

**Grafik 12:** HA kaplı sağ femur implantların total kemik alanı sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.

**Grafik 13:** Poröz yüzeyli sol femur implantlarının total kemik alanı sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması

**Grafik 14:** Her grupta ve tüm grupların bereber değerlendirildiği grupta, HA kaplı ve poröz yüzeyli implantların implant çevresi yeni kemik doku yüzdesi sonuçları.

**Grafik 15:** İmplant çevresi yeni kemik doku yüzdesi parametresinde HA kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

**Grafik 16:** İmplant çevresi yeni kemik doku yüzdesi parametresinde poröz yüzeyli implantların gruplara göre karşılaştırılması.

**Grafik 17:** Sırasıyla diklofenak, celecoxib, kontrol ve tüm grupların bereber değerlendirildiği grupların implant çevresi temaslı yeni kemik doku yüzdesi sonuçları.

**Grafik 18:** Temaslı yeni kemik yüzdesi parametresinde HA kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

**Grafik 19:** Temaslı yeni kemik yüzdesi parametresinde poröz kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Poröz yüzeyler (10'luk büyütme). **A,** AML (Anatomik Medullary Locking, DePuy Warsaw, Indiana) stem yüzeyindeki kobalt krom molibden kürelerin görüntüsü. **B,** PCA (Porous Coated Anatomic, Howmedica, Rutherford, New Jersey) stem yüzeyindeki daha geniş çaptaki kürelerin görüntüsü. **C,** Harris-Galante (Zimmer, Warsaw, Indiana) titanyum stem üzerindeki çok katmanlı titanyum tel örgü görüntüsü.

**Şekil 2:** Ticari olarak pür titanyum poröz kaplamayla kaplanmış titanyum femoral komponentler. **A,** Plazma sprej kaplama ile stem boyunca çevresel kaplanmış implant. **B,** Plazma sprej kaplama (plazma sprej yöntemi). **C,** Boncuk kaplama (sinterleme yöntemi). **D,** Fiber metal kaplama (difüzyon bağlanma yöntemi). (Resimler [10] nolu yayından alınmıştır.)

**Şekil 3:** Bir tibial komponentin kumlanması (solda) ve sinterleme fırını (sağda) (Resimler Bio-vac Espana S.A şirketinin web sitesinden alınmıştır).

**Şekil 4:** Titanyum tel örgülü asetabular kap. (Resim Zimmer katalogundan alınmıştır)

**Şekil 5:** Ortopedik implantlarda kullanılan kumlama tanecikleri. **A:** Cam kürecik Ra: 3 $\mu$ , **B:** Alüminyum oksit Ra: 0,6-0,8 $\mu$  **C:** Cam kürecik Ra: 0,8 $\mu$

**Şekil 6:** **A,** Kumlama yöntemiyle pürüzlendirilmiş poröz kaplama olmayan konikal düz stem (Alloclassic stem, Sulzer Orthopedics, Austin, Tex.). **B,** Poröz olmayan proksimal hidroksiapatit kaplı titanyum stem (Stryker Howmedica Osteonics, Allendale, NJ.) **C:** Titanyum CLS Spotorno stem (Zimmer, Warsaw, Indiana). (C resmi [15] nolu yayından alınmıştır.)

**Şekil 7:** Temel stem şekilleri. **A,** düz stem. **B,** anatomik stem (Stryker Howmedica Osteonics, Allendale NJ.)

**Şekil 8:** Modüler ve özel yapım stem örnekleri.

**Şekil 9:** Harris Galante I femoral stem. (Resim [2] nolu yayından alınmıştır)

**Şekil 10:** Kalkarlı, düz, geniş poröz kaplı AML stem. (DePuy, Warsaw, IN) (Resim [1] nolu yayından alınmıştır)

**Şekil 11:** **A,** Synergy poröz stem standart ofset ve high offset. (Smith & Nephew, Memphis.) **B,** PCA stem (Howmedica, Rutherford, NJ) (Resim [1] nolu yayından alınmıştır) **C,** Bi-Metric kalkarsız proksimal poröz kaplı düz, stem ( Biomet, Warsaw, Indiana) (Resim [59] nolu yayından alınmıştır)

**Şekil 12:** Prostaglandin sentezi ve kemik metabolizmasına etkisi.

**Şekil 13:** Deney süresince tavşanların barındığı tek kişilik kafes sistemi (solda) ve tavşanların steril şartlardaki ameliyat görüntüsü (sağda).

**Şekil 14:** **A:** HA kaplı titanyum implant **B:** Poröz yüzeyli titanyum implant

**Şekil 15:** **A:** HA kaplı implantın elektron mikroskopi görüntüsü **B:** HA kaplı olmayan kumlama yöntemiyle pürüzlü yüzey elde edilmiş implantın elektron mikroskopi görüntüsü (100X büyütme).

**Şekil 16:** Celecoxib grubundan 1 numaralı tavşanın Ameliyat sonrası 25. günde çekilen heriki femur AP ve lateral grafileri.

**Şekil 17:** Exact sistemi ve elmas uçlu bıçakla kesim düzeneği.

**Şekil 18:** Örneklerin kesim seviyeleri (üstte) ve biyomekanik deneyin yapılacağı proksimal femur kısmının çimento içerisindeki stabilitesini artırmak için gönderilen K telleri (altta).

**Şekil 19:** Biyomekanik deney için hazırlanan silindirler ve test cihazı.

**Şekil 20:** **A,** İmplant çevresinden belli bir radial uzaklıkta çizilen çember.(20 lik büyütme). **B,** Alan hesabında kullanılan bilgisayar programında kemik doku sınırlarının bilgisayar üzerinde tıklanarak hesaplandığını gösteren 40 lik ışık mikroskopi görüntüsü.

**Şekil 21:** Örnek değerlendirme. Celecoxib grubunun 3 numaralı tavşanın sağ femur implantının yapılan ölçümünde kemiğin ilerlediği noktalara çizilen doğruların oluşturduğu açılar toplamı 84 derece olarak ölçüldü. Bu değer 360 dereceye oranlandığında implant çevresinin % 23' ünün kemik ile çevrelendiği hesaplanmış olur.

**Şekil 22:** Örnek değerlendirme. Kontrol grubunun 9 numaralı tavşanın sol femur implantının kemik doku ile birebir temas halinde olduğu noktalar işaretlendi ve merkez noktası ile yaptığı açılar (+ ile gösterilen açılar) ölçülerek toplandı. Bu değer 360 derece ile orantılanarak implantın kemik doku ile temas oranı yüzde olarak bulundu. (Büyütme 20X)

**Şekil 23:** Rölfe veren lameller kemik yapısının polarize ışık (solda) ve ışık (sağda) mikroskobu görüntüsü (20X büyütme).

**Şekil 24:** Celecoxib grubunun 10. tavşanından alınan kesitlerde HA kaplı implantta belirgin yeni kemik oluşumu izlenmektedir. **A,** poröz yüzey, **B,** HA kaplı yüzey(20X büyütme).

**Şekil 25:** Kemik implant teması ve implant çevresinde oluşan lameller kemik dokusu. **A,** polarize ışık altındaki görüntüsü **B,** aynı örneğin ışık mikroskobundaki görüntüsü (100X büyütme).

**Şekil 26:** Kemik implant teması. **A,** HA kaplama ve kemik tutunumu izlenmekte (400 X büyütme). **B,** Aynı örneğin 100 X büyütmesi.

**Şekil 27:** Kemik implant temasının tam olmadığı alanlarda oluşan fibröz doku örnekleri. **A,** 200 X büyütme. **B,** 100 X büyütme.

## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

NSAİİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar

HA: Hidroksiapatit

TCP: Trikalsiyum fosfat

PMMA: Polimetilmetakrilat

N: Newton

PG: Prostaglandin

COX: siklooksijenaz enzimi

İL: İnterlökin

TNF: Tümör nekrozis faktör

PDA: Patent duktus arteriyozis

PO: Per oral

İM: İntramusküler

Na: Sodyum

Ti: Titanyum

Al: Alemnium

V: Vanadyum

K: Kelwin

Ar-Ge: Araştırma geliştirme

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

## ÖZET

**Giriş:** Ortopedik cerrahide protez uygulamalarında protezin kemiğe tutunması için belirli oranda inflamasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Diğer yandan tutunmayı artırmak için protezin şekil ve yüzeyinde değişiklikler yapılmaktadır. Çalışmada değişik protez yüzeylerindeki kemik tutunumu ve NSAİİ'lerin bu tutunuma etkilerini incelemek amaçlanmıştır.

**Metod:** 40 adet Yeni Zelanda beyaz tavşanının sağ femurlarına hidroksiapatit kaplı, sol femurlarına da kumlama yöntemiyle pürüzlü (poröz) yüzey elde edilmiş özel yapım titanyum implantlar yerleştirildi. Tavşanlar celecoxib, diklofenak ve kontrol olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tavşanlara 8 hafta izlem süresince günlük gıdaları dışında celecoxib grubuna 3 mg/kg/gün celecoxib (po), diklofenak grubuna 5 mg/kg/gün diklofenak Na (im) verildi. İzlem sonunda çıkartılan femurlara biyomekanik ve histolojik incelemeler yapıldı.

**Bulgular:** Her iki yüzey için osteointegrasyon özellikleri her grubun kendi içinde ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Biyomekanik incelemede HA kaplı implantların daha iyi tutunma kuvveti ve kemik alanı oluşturduğu izlendi (HA kaplı ve poröz yüzeyli tüm implantların ortalaması sırasıyla  $449\pm 166$  N ve  $350\pm 142$  N). Histolojik incelemede HA kaplı implantların daha iyi total kemik alanı oluşturduğu izlendi (HA kaplı ve poröz yüzeyli tüm implantların ortalaması sırasıyla  $1.108.576\pm 374.226$   $\mu\text{m}^2$  ve  $751,240\pm 476,372$   $\mu\text{m}^2$ ). İmplantı çevreleyen kemik doku yüzdesi ve implant çevresi temaslı kemik yüzdesi parametrelerinde poröz ve HA kaplı implantlar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Tüm gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında incelenen biyomekanik ve histolojik parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi.

**Sonuçlar:** HA kaplı implantların biyomekanik olarak daha iyi tutunma kuvveti sağladığı ve implant çevresinde daha fazla kemik alanı meydana getirdiği izlendi. Ancak kemiğin implant üzerine ilerlemesine ve kemik ile implant temasına olumlu bir etkisinin olmadığı görüldü.

Selektif ve selektif olmayan NSAİİ'ların (celecoxib, diklofenak) uzun süreli ve aralıksız kullanılmalarına rağmen osteointegrasyon üzerine olumsuz bir etkisi gösterilememiştir.

## ABSTRACT

**Background:** In arthroplasty surgery, some inflammation is necessary for osteointegration and locking between bone and prosthesis. On the other hand, several alternative prosthesis surfaces have been used to increase osteointegration. The aim of our study is to investigate the bone ingrowth for two different alternative surfaces and the effect of NSAIDs on osteointegration.

**Methods:** Bilateral hips of forty New Zealand white rabbits were operated. Hydroxyapatite (HA) coated titanium rods were implanted into the right femur and porous surface titanium rods were implanted into the left femur. They were divided into three groups named as celecoxib, diclofenac and control. Celecoxib group received 3 mg/kg/day celecoxib (po) and Diclofenac group received 5 mg/kg/day diclofenac Na (im) apart from regular daily food. Control group took only daily food. At the end of 8 weeks both femora of the rabbits were removed, and investigated biomechanically and histologically.

**Results:** Osteointegration properties of each surface was compared within each group and also between the three groups. In biomechanical investigation, HA coated implants had better failure load (mean failure load of HA coated and porous surface implants were  $449\pm 166$  N and  $350\pm 142$  N, respectively) than porous surface implants. In histological investigation HA coated implants had better total bone formation area (mean total bone formation area of HA coated and porous surface implants were  $1.108.576\pm 374.226$   $\mu\text{m}^2$  and  $751,240\pm 476,372$   $\mu\text{m}^2$ , respectively) than porous surface implants. There was no significant difference between porous and HA coated implants in parameters of peri-implant bone contact percentage and peri-implant bone on-growth percentage.

There was no significant difference between the groups (control, celecoxib, and diclofenac) in terms of biomechanical and histological parameters .

**Conclusions:** HA coating provide more tensile strength and greater peri-implant bone formation area than porous surface implants provide. However there is no positive effect on bone on-growth and bone-implant contact percentages.

Although NSAIDs (celecoxib, diclofenac) were taken long term and continuously, we did not find any negative effect on the osteointegration.

## I. GİRİŞ

Eklem hastalıklarının tedavisinde ağrı ve fonksiyon kaybını ortadan kaldıran eklem protezleri sıklıkla kullanılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200.000 kalça protezi yapılmaktadır [3]. Özellikle genç hastalarda protez-kemik tutunumunun artırılması protez ömrünün uzatılması için istenilen bir durumdur. Bu amaçla protezlerin kemik ile temas ettiği yüzeylerde bazı değişiklikler yapılarak tutunma artırılmaya çalışılmıştır. 1970'lerde başlayan araştırmalarla, poröz kaplama ve kumlama ile yüzey pürüzlendirme yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde özellikle kalça protezlerinde osteointegrasyon sağlanması için poröz yüzeyler oldukça sık kullanılmaktadır.

1960 yılında Charnley [4] protez komponentlerinin kemiğe tespiti için kendi kendine donan akrilik çimentoyu tanımlamıştır. 1970'lerin ortalarında akrilik çimento ile protez fiksasyonunda mekanik gevşeme insidansının yüksek olduğu ve bazen parçalanmış çimentoya bağlı geniş kemik kayıpları meydana geldiği izlendi. Bunun üzerine çimento kullanımını ortadan kaldıran ve femoral komponentlerin biyolojik fiksasyonunu sağlayan klinik ve laboratuvar araştırmalar yapılmaya başlandı. Metal ile kemik doku arasındaki ilişkinin artırılmasının istendiği bu durum için kemik dokunun metalin içine veya üzerine ilerleyebileceği yüzey kaplamaları geliştirildi. Bu araştırmaların çoğu poröz yüzeylerdeki bone ingrowth'u incelemekteydi. Bu araştırmalar sonucunda çimentosuz komponent uygulamaları genç hastalarda ve çimentolu komponentin yetersiz kaldığı revizyon vakalarında kullanılmaya başlandı.

Smith, ortopedik protezler için kemiğe tutunma aracı olarak gözenekli metaryalleri öneren ve biyomekanik olarak kemik ile uyumlu olabileceğini düşünen ilk kişilerdendi [5]. 1960'ların sonları ve 70'lerin başlarında günümüzde de kullandığımız protez kaplamaları için gözenekli metaryaller geliştirilmeye başlandı. 1969'da Hirschhorn ve Reynolds poröz kaplı krom alaşımı ürettiklerini bildirdiler ve daha sonra bir implant materyali olarak gözenekli saf

titanyum ürettiler. 1969 Lueck ve ark. ticari olarak gözenekli saf titanyum alşımını ürettiklerini bildirdiler yine poröz seramiklerde bu dönemde incelendi [6, 7]. Bundan sonraki aşamalar ise özellikle protez üreten firmaların kendi Ar-Ge çalışmaları ile hız kazanmıştır.

İlk kez Fransa'da Judet'in kullandığı makroporöz protezlerden sonra yapılan araştırmalarda mikroporöz yüzeylerde kemik implant tutunumunun daha kuvvetli olduğu görüldü. 1976 yılında Howmedica'nın (Howmedica, Rutherford, New Jersey) ürettiği ilk mikroporöz yüzeyli total kalça protezi (porous coated anatomic, PCA) kullanılmaya başlandı. Aynı yıllarda Galante kendi araştırmaları sonucu geliştirdiği mikroporöz yüzeyli total kalça protezini tanıttı ve Zimmer (Zimmer, Warshaw, İndiana) firması ile üretim anlaşması yaptı.

1980'li yılların başlarında önce DePuy (Depuy, Warsaw, Indiana) Anatomic Medullary Locking (AML), sonra da Zimmer poröz kaplı Harris-Galante total kalça protezlerini üretmeye başladı. 1980'li yılların sonuna doğru birçok Harris-Galante protezinin revizyon gerektirmesi nedeniyle yapılan incelemelerde protezin yeterli kemik büyümesi sağlayacak poröz kaplamaya sahip olmadığı görüldü. AML tipi protezin daha geniş alanda poröz kaplaması olduğu için yaygınlığı ve kullanımı giderek arttı. Harris-Galante femoral komponentin üretimi ise durduruldu ve yeni bir stem üretimine geçildi. Buna rağmen Harris-Galante asetabular kaplar çok başarılıydı.

1983 yılından itibaren kuzey Avrupa'da yivli kaplar (expansion cup) kullanılmaya başlandı. Bu kapların orta vadede gevşeme oranlarının yüksek olması nedeniyle kullanımları zamanla azaldı.

1980'li yılların ortalarından itibaren tüm dünyada total kalça protezlerinin üretiminde, kullanımında ve geliştirilmesinde büyük değişiklikler oldu. Ticari olarak sektörün çok hızlı gelişmesi ve büyümesi nedeniyle birçok büyük firma ortaya çıktı. Bu firmalar arasındaki rekabet nedeniyle de araştırma ve geliştirmeye daha büyük fonlar ayrıldı. Bunun sonucunda

total kalça protezi teknolojisinde çok hızlı ilerlemeler oldu. İki parça protezler yerine modüler protezler geliştirildi.

Günümüzde araştırmalar kemik implant ilişkisini poröz kaplamaya ihtiyaç olmaksızın artırma yönünde ilerlemektedir. Biyoaktif ve osteokonduktif materyaller dental cerrahide elde edilen başarılı sonuçlar sonrasında ortopedik cerrahide de kullanılmaya başlanmıştır. Ön araştırmalar bu tür tedavilerin belirgin olarak bir pressfit implantın kemik integrasyonunu artırdığını ve bir poröz yüzeydeki bone ingrowth kadar dayanıklı iskelet fiksasyonu sağladığını ileri sürmektedir. Çeşitli hayvan çalışmalarında da HA kaplamanın kemik implant temasını artırdığı ve arayüzde fibröz membran gelişimi olmaksızın yeni kemik oluşumu sağladığını göstermiştir [8]. HA kaplı ilk çimentosuz femur protezi 1985 yılında Furlong ve Osborn tarafından kullanılmıştır [9]. HA kaplama tekniklerindeki hızlı gelişmeyle birlikte daha iyi sonuçlar alınır hale gelmektedir.

NSAİİ'lar, inflamasyonu sınırlandırıcı etkileri nedeniyle geniş kullanım endikasyonu bulmuş, yüzyılı aşkın süredir pek çok hastalıkta kullanılmış ve her branştan hekimin vazgeçilmez yardımcıları olmuştur. İnflamasyon hasarlı doku tamiri için gerekli bir süreçtir. İnflamasyonun baskılanması ve ağrının giderilmesi ilk bakışta bir çelişki gibi görünmektedir. Ancak gerek infeksiyon, gerek dejenerasyon, gerekse travmatik birçok durumda kontrol altına alınmayan inflamasyonun kendisi doku yıkımını artırabilmektedir. Yine birçok kollajen doku hastalığında inflamasyonun kendisi patolojik sürecin belirtisidir ve baskılanması gerekmektedir.

İnflamasyonla mücadelenin geçmişi Eski Mısır'a kadar gitmektedir. Ancak ilaç olarak imal edilen ilk antiinflamatuvar madde 1899 yılında Almanya'da üretilen aspirindir. Sonraki yıllarda diğer NSAİİ'larda üretilmeye başlanmıştır. 1970 yılına kadar her ne kadar NSAİİ'lar kullanılmışsa da etki mekanizması Dr. John Weyne (Nobel ödülü almıştır) tarafından ortaya konmuştur. Siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin kaynaklı ağrının ve

inflamasyonun engellendiği anlaşıldıktan sonra prostaglandinlerin etkisi araştırma konusu olmuştur. Aynı yıllarda steroidlerin fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimini inhibe ederek PG ve l katrien üzerinden inflamasyonu iki yönlü engellediği ortaya çıkmıştır. Bu mekanizmaların anlaşılmaya başlanmasından sonra NSAİİ'lerin yan etkileri sorgulanmaya başlandı. Mekanizmalar aynı ise neden bazı anti inflamatuvar ilaçların bazı yan etkileri daha fazlaydı? Yan etkilerle baş etmek mümkün müydü? Araştırmalar 1990 yılında bu sorulara cevap getirdi. COX enziminin iki ayrı izoenzimi vardı. COX-1 fizyolojik prostaglandinlerden sorumluyken, COX-2 inflamasyon varlığında oluşuyordu ve inflamasyona yol açan prostaglandinlerin oluşumundan sorumluydu. 2000'li yıllarda ilk selektif COX-2 inhibitörleri rofecoxib ve celecoxib piyasaya verildi. COX-2 spesifik NSAİİ'lerin ortaya çıkmasından sonra ilaç yan etkileri daha çok sorgulandı. NSAİİ'lerin ve özellikle COX-2 inhibitörlerinin kardiyovasküler yan etkileri, tromboz riski, hipertansiyon yapıcı etkisi ve böbrek kan akımını azaltıcı etkisi gibi yan etkileri ortaya kondu. 2005 yılında FDA, COX-2 inhibitörleri ve NSAİİ'lar için prospektularında kardiyovasküler yan etkilerle ilgili uyarıcı bilgilerin ilavesini gerekli gördü. Nisan 2005'te Pfizer firması ülkemizde henüz satışa sunulmamış olan valdecoxib (Bextra)  r n n  pazardan çektiğini açıkladı. Ülkemizde piyasada kalan tek COX-2 inhibitörü olan celecoxib (Celebrex) için kutunun üzerine kardiyovasküler trombotik olaylar açısından riskli olabileceği konusunda uyarı koymasının zorunluluğu getirtti. Pfizer Türkiye, bu uyarının tüm NSAİİ'lar için gerekli olabileceğini, celecoxib'in diğer NSAİİ'lardan fazla trombotik yan etkisinin kanıtlanmadığını ileri sürdü ve bakanlığın ısrar etmesi üzerine celecoxib'i Türkiye piyasasından çekti. Avrupa Birliği pazarda kalan ilk nesil COX-2 inhibitörleri olan celecoxib (Celebrex) ve etoricoxib (Arcoxia) dışında ikinci nesil COX-2 inhibitörü olan lumiracoxib'e (Prexige) de onay verdi. Avusturalya'da, 4 adet hepatotoksisite vakası olması  zerine Prexige ruhsatı iptal edilmişti. Sağlık bakanlığı Avusturalya'daki bu gelişmeyi örnek göstererek 15

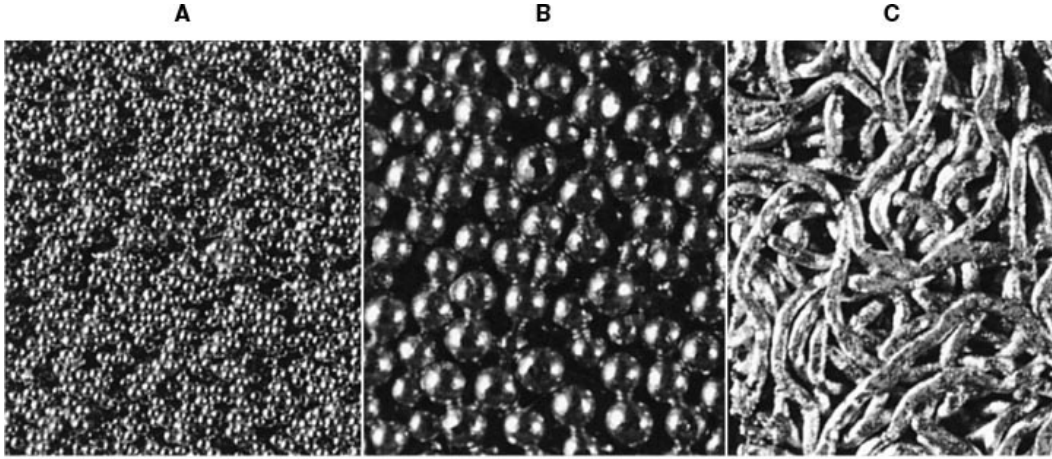
Ağustos 2007 tarihinde Prexige adlı ürünün ruhsatını askıya almıştır. Şu anda ülkemizde COX-2 spesifik bir NSAİİ bulunmamaktadır.

Yaşlı nüfusun artışına paralel, kas iskelet sisteminde ağırlı dejeneratif hastalık görülme sıklığı da artmaktadır. Buna bağılı olarak selektif ve selektif olmayan siklooksijenaz inhibitörleri yaygın bir şekilde reçete edilmektedir. Hastaneye yapılan tüm başvuruların %5-7'si kullanılan ilaçların yan etkisine bağılıdır. Bu başvuruların %30'u ise NSAİİ'a bağılı yan etkiler olduğu düşünölmektedir. NSAİİ ve COX-2 inhibitörlerinin ortopedik cerrahideki rolleri halen tartışmalıdır [3]. Özellikle kırık iyileşmesi, spinal füzyon, ostointegrasyon ve aseptik gevşeme, yumuşak doku iyileşmesi gibi konularda birçok çalışma yapılmıştır [3].

Temelde osteointegrasyonun incelendiğı bu çalışmada, kemik implant tutunumu üzerindeki bildiklerimizi artırarak, bilime katkıda bulunmak amaçlandı. Ortopedik cerrahide osteointegrasyonun artırılması için değışik yüzey seçenekleri geliştirilmiştir. Çalışmamızda NSAİİ'ların ve HA kaplamanın osteointegrasyon üzerine olası etkileri hayvan modeli üzerinde biyomekanik ve histolojik incelemelerle araştırıldı.

## II. GENEL BİLGİLER

1970'lerin başlarında yapılan temel araştırmalar, gözenekli materyallerin fiksasyonunda birçok konuyu anlamamıza yardımcı oldu. Kaplama tipi, por genişliği, kullanılan metalin biyouyumluluğu, kemik tutunumu için gerekli olan stabilite, kemik tutunumunu artıran ve inhibe eden ajanlar, poröz kaplı implantların tasarımları konularında araştırmalar yapıldı. Revizyon ameliyatlarında ve post mortem protezlerin incelenmesiyle de çok önemli bilgiler elde edildi (Şekil 1).



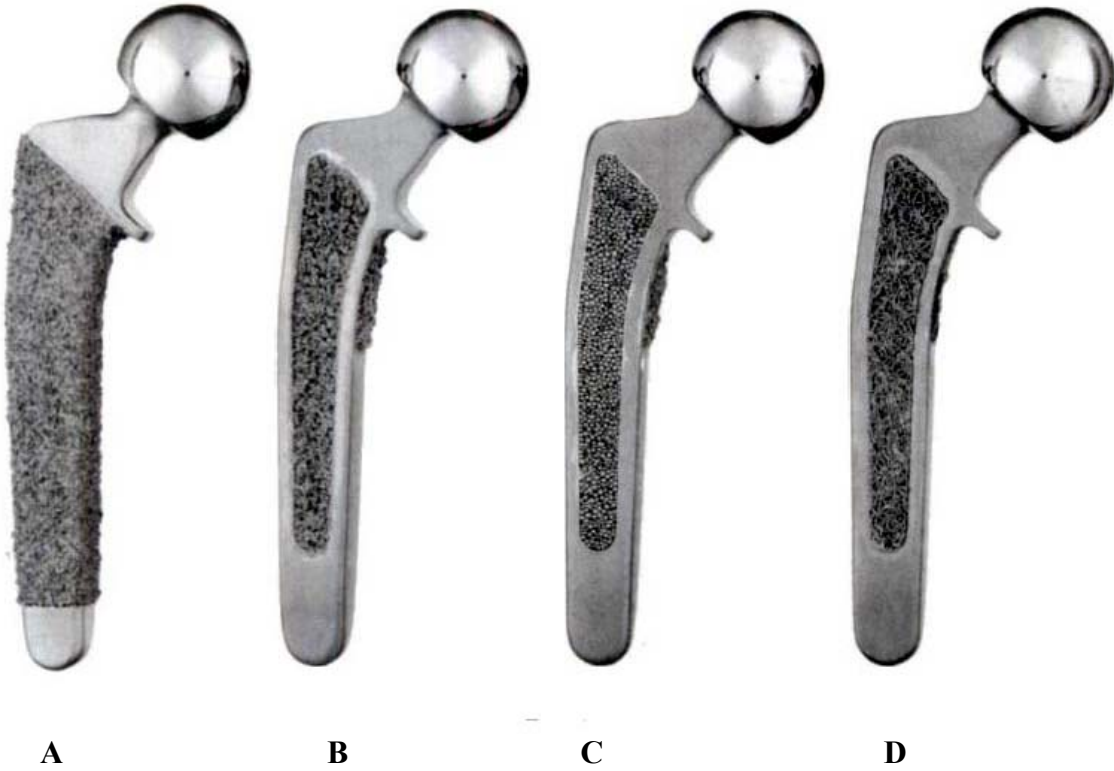
Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.

**Şekil 1:** Poröz yüzeyler (10'luk büyütme). **A**, AML (Anatomik Medullary Locking, DePuy Warsaw, Indiana) stem yüzeyindeki kobalt krom molibden kürelerin görüntüsü. **B**, PCA (Porous Coated Anatomic, Howmedica, Rutherford, NewJersey) stem yüzeyindeki daha geniş çaptaki kürelerin görüntüsü. **C**, Harris-Galante (Zimmer, Warsaw, Indiana) titanyum stem üzerindeki çok katmanlı titanyum tel örgü görüntüsü.

## II.A. İMPLANT YÜZEY SEÇENEKLERİ

Ortopedik implantlarda düz yüzeyler dışında kemik implant tutunumunu artırmak için poröz kaplama yüzeyler ve kumlama yöntemiyle elde edilmiş pürüzlü yüzeyler kullanılmaktadır. Kemik'in poröz boşluklara ilerleyerek kemik implant tutunumunu artırdığı düşünülen poröz kaplama yüzeyler, polimerler, seramikler ve metallerle oluşturulabilir. Polimer kaplamalar günümüzde kullanılmamaktadır. Günümüzde kullanılan poröz yüzey elde etme teknikleri sinterleme, difüzyon bağlanma ve plazma sprej kaplama yöntemleridir.

### II.A.1 Poröz Kaplama Yöntemleri



**Şekil 2:** Ticari olarak pür titanyum poröz kaplamayla kaplanmış titanyum femoral komponentler. **A,** Plazma sprej kaplama ile stem boyunca çevresel kaplanmış implant. **B,** Plazma sprej kaplama (plazma sprej yöntemi). **C,** Boncuk kaplama (sinterleme yöntemi). **D,** Fiber metal kaplama (difüzyon bağlanma yöntemi). (Resimler [10] nolu yayından alınmıştır.)

Sumner ve ark. [10] 22 köpek üzerinde yaptıkları çalışmada tek taraflı yerleştirdikleri titanyum kalça protezinde femoral stem üzerindeki 3 farklı titanyum kaplamayı karşılaştırmıştır. Fiber metal (difüzyon bağlanma yöntemi), boncuk (sinterleme yöntemi) , plazma sprej (plazma sprej yöntemi) kaplama gruplarında 2 yıl takip sonunda kemik implant etkileşimi, kortikal porozite, kesitsel geometri, mineral yoğunluğu ve kesitlerdeki total kemik alanlar incelenmiş ve üç kaplama yöntemi arasında fark izlenmemiştir. Kemik implant etkileşiminde poröz boşlukların lameller kemik ile dolduğunu gözlemlemiştirler (Şekil 2). Bu yayında da gösterildiği gibi 3 çeşit poröz kaplama yöntemi arasında osteointegrasyon oluşumu açısından bir fark izlenmemiştir.

#### **II.A.1. a. Sinterleme (Toz metallerin sıcakta pişirilmesi)**

Partikülleri partiküllere ve partikülü kullanılacak malzemeye bağlayan bir yüksek sıcaklık işlemidir (Şekil 3). Bu teknikle kobalt ya da titanyum alaşımlı implantlar için poröz kaplama yapılabilir. Fakat sinterleme işlemi, uygulanan materyalin yorulma kuvvetini krom alaşımlarında karbon dağıtımı fazlarında ve titanyum alaşımlarında yapışma alanlarında çentik oluşmasıyla %20 ila %40 arasında azaltır. Paslanmaz çelik materyal üzerine paslanmaz çelik partikülleriyle sinterleme işlemi yapılabilmesine rağmen canlıda korozyon rapor edilmiştir [11].



**Şekil 3:** Bir tibial komponentin kumlanması (solda) ve sinterleme fırını (sağda) (Resimler Bio-vac Espana S.A şirketinin web sitesinden alınmıştır).

### **II.A.1.b. Difüzyon Bağlanma Yöntemi**

Titanyum tel örgü şeklinde poröz yüzeyler bu yöntemle üretilirler (Şekil 4). Titanyum tel örgüler yaklaşık olarak 0,19 mm çapındaki titanyum tellerin 6,35 mm uzunluğunda kesilmesiyle elde edilir [12] ve metal üzerine sinterlemeye benzer bir şekilde fakat daha düşük sıcaklıkta ve basınç kombinasyonu ile kaplanır. Difüzyon bağlanma yönteminde de sinterleme yönteminde olduğu gibi implant yorgunluk kuvveti azalır.



**Şekil 4:** Titanyum tel örgülü asetabular kap. (Resim Zimmer kataloğundan alınmıştır)

### **II.A.1 .c. Plazma Sprey Kaplama Yöntemi**

Plazma sprej işleminde, suni bir plazma oluşturularak yüksek sıcaklığa ulaşılır. Plazma, kaplama tabancası içerisinde su soğutmalı bakır anod ile toryumlu katod arasında oluşturulan yüksek voltaj arkı içerisinde plazma gazları olarak nitelendirilen Ar, H<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> ve He gazının geçirilmesiyle elde edilir. Plazma gazlarının elektrik arkı içerisinde nötr durumları bozular, disosiyasyon, iyonizasyon ve rekombinasyon olayları sonucu 20.000°K kadar çıkan yüksek sıcaklık meydana gelir. Isınan gazlar, radyal ve aksel olarak genişler, partikül hızını artıran süpersonik genişlemeye, gazların dar boğazlı bir nozul içerisinde geçirilmesiyle ulaşılır. Kaplama tozları, plazma hüzmesinin içerisine taşıyıcı Ar gazı yardımıyla taşınır. İyonize gaz içerisinde ergiyen tozlar, çok hızlı bir şekilde önceden hazırlanmış metaryalin veya implantın yüzeyine

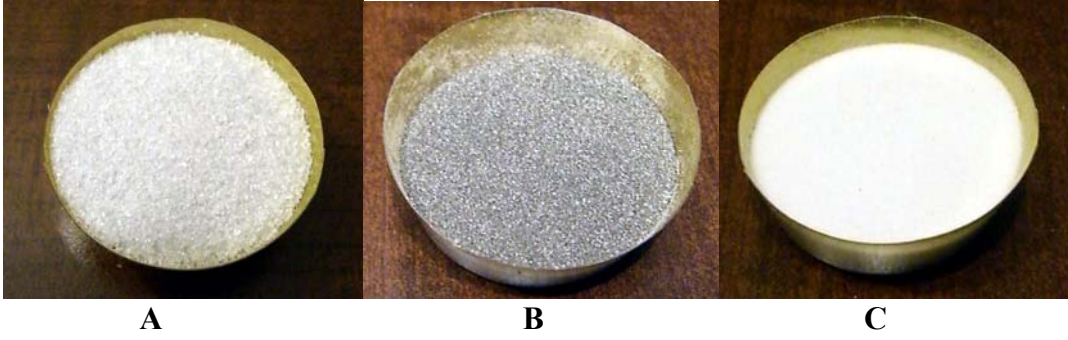
püskürtülür. Yüzeye çarpan ergimiş veya yarı ergimiş tozlar/partiküller yassılaşıır, lamelli bir hal alır ve çok ani soğuma sonucu ( $10^{-6}$  °C/sn) katılaşıır. İstenilen yüzeye bu şekilde biriken binlerce, milyonlarca toz partikülleri kaplama tabakasını meydana getirir. Bu işlem çok kısa bir sürede gerçekleşir. Plazmanın çok yüksek sıcaklığa çıkabilmesi sayesinde yüksek ergime noktasına sahip seramik ve metal alaşıım tozlarının kaplama uygulamalarında kullanılması mümkün hale gelir. HA kaplamalarda da genellikle bu yöntem kullanılmaktadır.

Plazma spreyin varyasyonları, genellikle benzer esaslara dayanmaktadır. Sınıflandırma kaplama tabancasının bulunduğu ortama göre yapılmaktadır. Kaplama tabancası, açık atmosfer ortamı ve basıncında bulunuyorsa atmosferik plazma sprey, eğer inert gaz veya vakum altında bulunuyor ise, inert plazma sprey veya vakum plazma sprey olarak tanımlanır.

Bu teknikte poröz yapı sinterleme ve difüzyon bağlama yöntemlerine göre daha azdır. Plazma sprey yönteminde de titanyum alaşıımları üzerine de çentik oluşumu nedeniyle metal yorgunluk kuvvetinde azalma izlenir.

### **II.A.2. Kumlama Yöntemi**

Cam kürecik veya alüminyum oksit parçacıklarının (Şekil 5) implant üzerine basınçla püskürtülmesiyle implant üzerinde pürüzlü yüzey elde etme işlemidir. İmplant üzerinde bir kaplama yoktur. Püskürtülen maddenin boyutuna göre pürüzlülük derecesi değişmektedir. Ortopedik implantlarda genellikle 3 µm civarında pürüzlü yüzeyler kullanılmaktadır. Deneysel çalışmalarda kumlama yönteminin de mükemmel bir kemik implant tutunumu sağladığı gösterilmiştir [13, 14] (Şekil 6). HA kaplamalar genellikle kumlanmış yüzey üzerine yapılmaktadır. Çalışmamızda da kumlama yöntemiyle yüzeyi pürüzlendirilmiş implantlar kullanılmıştır ve bu yüzeyler yazı içerisinde “poröz yüzeyli” olarak isimlendirilmiştir.



**Şekil 5:** Ortopedik implantlarda kullanılan kumlama tanecikleri.  
**A:** Cam kürecik Ra: 3 $\mu$ , **B:** Alüminyum oksit Ra: 0,6-0,8 $\mu$  **C:** Cam kürecik Ra: 0,8 $\mu$



Mosby, Inc. items and derived items  
 copyright © 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.

**A**



Mosby, Inc. items and derived items  
 copyright © 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.

**B**



**C**

**Şekil 6:** **A,**Kumlama yöntemiyle pürüzlendirilmiş poröz kaplama olmayan konikal düz stem (Alloclassic stem, Sulzer Orthopedics, Austin, Tex.). **B,**Poröz olmayan proksimali hidroksiapatit kaplı titanyum stem (Stryker Howmedica Osteonics, Allendale, NJ.) **C:** Titanyum CLS Spotorno stem (Zimmer, Warsaw, Indiana). (C resmi [15] nolu yayından alınmıştır.)

## II.B İMPLANT YÜZEY ÖZELLİKLERİ

### II.B.1. Kaplama ölçüleri

Poröz kaplamaların kalınlıkları, kaplama malzemesi arasındaki boşlukların çapı, kaplamadaki boşlukların toplam hacimin kaçta kaç olduğu gibi konular araştırma konusu olmuştur.

Por aralığı partiküllerin çapına, birim alandaki yoğunluğuna, işlemin yapıldığı sıcaklığa ve zamana göre değişir. Benzer şekilde difüzyon bağlanma yönteminde de (titanyum tel örgü sistemi) tellerin boyutu, yoğunluğu, işlem sıcaklığı ve süresi por boyutunu belirler.

Klawitter ve Hulbert [16] mineralize bone ingrowth için por mesafenin minimum 100 µm olması gerektiğini belirtmişlerdir. Bobyn ve ark. [17] yaptıkları köpek çalışmasında por aralığı 50 ila 800 µm arasında değişen implantlar kullanmışlardır. Por ölçüsü 400-800 µm arasında olan implantlarda, por aralığı 50-400 µm olanlara göre daha az tutunma kuvveti olduğunu göstermişlerdir. Por aralıklarının 400 µm'den daha az olduğu çalışmalarda por aralığının artması, tutunma kuvvetinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir [16]. İdeal por çapı için bazı yazarlar daha fazla bone ingrowth'un düşük boyutlarda olduğunu bulurken bazı yazarlar daha büyük boyutlarda oluştuğunu bildirmişlerdir [6, 18]. Ayrıca femoral ve asetabular fiksasyon için farklı optimum por çapları olduğu da savunulmuştur[19].

Poröz kaplama yüzeyler birçok katmandan oluşmuştur ve yaklaşık 800 µm kalınlığındadır. Poröz metaryaller genellikle toplam hacimin %30- %60 oranında gözenek içerir. Ortopedik implantlarda gözenek çapları çeşitlilik gösterir. Örneğin Procoat stem yüzeyinde (Depuy, Warsaw, Ind.) 150-350 µm, PCA stem yüzeyinde (Stryker, Howmedica, East Rutherford MS) 400-1200 µm'dir. Titanyum tel örgü sisteminde (Zimmer, Warsaw, Ind.) gözenek çaplarını ölçmek daha zordur fakat ortalama 280 µm olarak tahmin edilir.

Kaplama özellikleri ile ilgili çalışmalardan en iyi osteointegrasyon için optimum por aralığının 100-400 µm ve poröz yüzeyin %40 poroziteye sahip olması gerektiği sonucu çıkarılabilir.

### **II.B.2. Gerekli Stabilite**

Protez ve kemik arasındaki rölatif hareket poröz yüzeyde gelişen doku tipini belirler. Osseoz ingrowth için gerekli hareket miktarı tam olarak bilinmesede Pilliar ve ark. [20] 28 µm ve daha az hareket varlığında osseoz ingrowth olduğunu ve 150 µm hareket varlığında fibroz fiksasyon meydana geldiğini rapor etmişlerdir.

Burke ve ark. [21] 7 adet kadavra femurundaki çimentosuz ve daha sonra bu çimentosuz protezler çıkarılarak yerine çakılan çimentolu protezlerde tek ayak üstünde durma ve merdiven çıkma modeli oluşturarak mikrohareket analizleri yapmışlardır. Tek ayak üstünde durma modelinde çimentosuz protezlerde 30 µm kadar çimentolu protezlerde 42 µm kadar bir mikrohareket varlığını göstermişlerdir. Merdiven çıkma ve otururken ayağa kalkma gibi belli aktivitelerde mikrohareketin arttığı ayrıca kalça etrafında daha yüksek oranlarda torsiyonel kuvvetler meydana geldiği gösterilmiştir. Yapılan deneylerde çimentosuz protezlerin çimentolu protezlere göre başlangıçta daha az bir fiksasyon kuvvetine sahip olduğu gösterilmiştir [2, 21, 22], fakat spongiöz kemik içinde 2 hafta içinde fiksasyon kuvvetleri arasındaki fark eşitlenir[12]. Köpek modellerinde kortikal kemiğe yerleştirilen implantların fiksasyon kuvvetleri spongiöz kemiğe göre daha yüksektir fakat peak değeri için 6 haftaya kadar beklemek gerekir.[17, 23]

Engh ve ark. [24] yaptığı otopsi çalışmasında protez tipinin poröz kaplı olmadığı stemlerde, tamamının poröz kaplı stemlere göre daha fazla hareket olduğunu bulmuşlardır. Kalça protezi sonrası gelişen uyluk ağrısı protez tipindeki mikrohareketin varlığıyla ilişkilendirilmiştir. İmplant tasarımlarında bu özellik dikkate alınarak poröz kaplama genişliğinin farklı olduğu implant tasarımları geliştirilmiştir [2].

Osteointegrasyon için en önemli şart mikrohareketin 30 µm'den az olduğu bir primer stabilitenin varlığıdır. Bunu sağlamak için femoral stem pres-fit şekilde çakılmalıdır. Modern protezlerin cerrahi tekniğinde femur medullası oyucular ve raspalarla hazırlanmakta ve çakılan protez son raspadan biraz daha büyük olmaktadır. Bu sayede daha ilk çakışta kortikal ve spongioz kemik ile direkt teması sağlanarak aksiyel ve rotasyonel stabilite elde edilmiş olmaktadır ve protez ile kemik arayüzü çok dar olduğu için osteointegrasyon daha kolay olmaktadır.

Stabil bir poröz kaplı protez varlığında poröz yüzeyde 3 fazlı bir iyleşme süreci yaşanır.

**İnflamatuvar faz:** İplantasyondan sonra ilk 1 haftada meydana gelir.

**Tamir fazı:** İnflamatuvar fazdan sonraki 2 hafta içerisinde örgümsü kemik oluşumu görülür.

**Remodelizasyon:** 4 haftada örgümsü kemik lameller kemiğe dönüşür. Bu dönüşüm intramembranöz tipte bir kemikleşmedir. Enkondral kemikleşme görülmez. Etkileşim yüzeyinde aşırı hareket mevcut ise kıkırdak veya fiböz doku formu izlenir [25, 26].

### II.B.3 Biyouyumluluk

Materyallerin pek çok mekanik özellikleri hakkında bilgi sahibiyken lokal ve sistemik etkileri hakkında bilgiler sınırlıdır. Biyolojik cevap süreçleri tam olarak anlaşılmadığından vücuda yerleştirilen biyomateryallerin etkileşimleri hakkında tahminde bulunmak zordur.

Vücut içine yerleştirilen materyallerin biyolojik sınıflaması dokunun cevabına ve materyalin sistemik toksisitesine göre yapılır. Bu biyolojik sınıflamaya göre biyotoleran, biyoinert, biyoaktif olmak üzere üç tip biyomateryal vardır.

Polimetilmetakrilat (PMMA) ve paslanmaz çelik gibi biyotoleran (vücutca kabul edilebilen) materyeller, genellikle kemik ile implant arasında ince bir fibröz doku oluşumuna yol açar. Kobalt bileşimleri, titanyum, alüminyum oksit gibi biyoinert materyaller uygun

mekanik koşullarda kemik dokusu ile direkt temas halinde olurlar. Osteointegrasyon adı verilen bu durum, materyal yüzeylerinin çevre doku ve sıvılara karşı kimyasal olarak reaksiyon göstermemesi nedeni ile gerçekleşmektedir. Biyolojik camlar ve kalsiyum fosfat seramikleri gibi biyoaktif materyaller ise implant çevresindeki kemik dokuya direkt olarak kimyasal yolla bağlanırlar. Bu kimyasal bağın implant yüzeyindeki serbest kalsiyum ve fosfat bileşikleri ile gerçekleştiğı düşünölmektedir.

İmplantlarda genellikle Ti-6Al-4V alaşımı kullanılır. Kemikten sert olmasına rağmen elastisite modölu kemiğe yakındır. Bu özellik kemik ve implant arayüzünde uygun bir kuvvet dağılımı sağlar. Titanyumun hava ile milisaniye süren bir temas neticesinde yüzeyinde 10 angström kalınlığında bir oksit tabakası oluşur, birkaç dakika içerisinde oksit tabakası 100 angströme ulaşır. Bu kalınlıktaki oksit tabakası metale oldukça iyi bir korozyon direnci sağlar ve organizma tarafından oldukça iyi tolere edilirler.

Biyomateryale verilen konak cevabı temelde biyomateryal yüzeyinin kimyasal yapısına bağlıdır. Her materyal, yüzeyindeki atom gruplarının dizilim ve doğası ile özel bir yüzey enerjisi profili çizer. Sıvı içerisinde bazı moleküllerin yüzeye tutunması, biyomateryalin yüzeyler arası serbest enerjinin azalmasını sağlayan bir ortam oluşturur. Yüzeydeki su ile tutunan proteinler en büyük adsorbsiyon kuvvetini oluştururlar. Proteinlerin selektif adsorbsiyonu, öncelikle materyalin yüzey özelliklerine ve ortamdaki proteinlerin kompozisyonuna bağlıdır [27]. İmplant yüzeyinde oluşan bu tabaka glikoprotein lipoprotein ve elektrolitler tarafından oluşturulur, değişik yüzeylerdeki bu kapsül yapısı değişkenlik gösterir. Biyoyumluluk materyalin yüzey yapısının değiştirilmesi, metal yüzeyine biyolojik moleküllerin bağlanması veya kullanılan metalin değiştirilmesiyle sağlanabilir.

Metalik iyonların ortaya çıkma mekanizmaları 3 başlıkta incelenebilir: aşınma, elektromekanik korozyon ve sürtünme korozyonu [28]. İmplanttan kaynaklanan metal iyonları lokal bölgede, uzak organda ya da sistemik olarak birikerek toksik etkiler ortaya

çıkarabilirler [29-31]. Bu toksik etkiler dört grupta incelenebilir; metabolik, bakteriyolojik, immünolojik ve neoplastik. Neoplastik etki koşulların özel bir kombinasyonu sonucu görülebilir. Çimentolu veya çimentosuz kobalt krom protezlerde tümör benzeri lezyonlar geliştiği bildirilmiştir [32-37]. Epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan modellerinde krom, nikel ve bunların alaşımının insanda olası karsinojen olduğu ileri sürülmektedir. Kobalt ve kobalt alaşımlarının da karsinojen olduğundan şüphelenilmektedir [28, 38]. Krom ve nikel insanda immunolojik duyarlılığa sebep olmaktadır [38, 39]. Alüminyum, diyalizle ilişkili periferik nöropati [40], Alzheimer hastalığı ve osteomalazi [41] ile ilişkilidir.

Poröz kaplı implantları taşıyan hastaların metal iyonlarına maruziyeti geniş kemik temas yüzeyi nedeniyle potansiyel bir sorundur. Gevşemiş titanyum ve kobalt krom proteze sahip hastaların serumlarında gevşememiş protezleri olan hastalarla karşılaştırıldığında yüksek seviyede metal iyonları kaydedilmiştir [29-31]. Ameliyat öncesi kobalt krom veya nikel duyarlılığı olan hastalarda kobalt temelli alaşımlara karşı gecikmiş hipersensitivite görülebilir [39]. Ayrıca titanyum alaşımlarının aşınmasına bağlı gelişen aşırı lokal doku cevabı bildirilmiştir [42-44]. Metalurjik gelişmeler ve metal debris önleme teknikleri geliştikçe bu tür potansiyel problemlerin daha iyi anlaşılması ve önleme yöntemleri mümkün hale gelecektir.

#### **II.B.4. HA Kaplama ve Özellikleri**

Kalsiyum fosfat seramiklerin biyoyumlu, toksik olmayan, doğal kemik minerallerine kimyasal benzerliğinden dolayı kemikle direkt bağlanma özelliği olduğu gösterilmiştir [45, 46]. Ortopedik uygulamalarda biyolojik olarak aktif kalsiyum fosfat seramik materyaller son yıllarda kullanıma girmiştir. En geniş kullanım alanı bulan iki materyal hidroksiapatit (HA) ve trikalsiyum fosfattır (TCP). Sentetik HA normal kemik doku mineral yapısına çok benzer özellikler gösterir. Absorbe olması uzun zaman alır bu nedenle uzun süreli uygulamalarda

kullanılması uygundur [46]. TCP doğal kemik mineral dokusunun bir parçası değildir daha çabuk absorbe olur [47].

Metal yüzey üzerine hidroksiapatit kaplamak için birçok metod vardır ve kaplamanın mekanik biyolojik ve kimyasal özellikleri kaplama yöntemine bağlıdır. Ortopedik implantlar için sıklıkla kullanılan yöntemler solusyon çöktürme (solution deposition), püskürtme (sputter-coating) ve plazma sprej yöntemleridir.[48]

Hidroksiapatit kaplamanın amacı protezin kemiğe biyolojik olarak bağlanmasını sağlamaktır. Bu biyolojik bağlanmada öncelikle hidroksiapatit kristalleri kısmen çözünerek ortamda kalsiyum ve fosfat konsantrasyonunda artışa neden olurlar. Oluşan karbonat apatit mikrokristalleri kemik organik matriksi ile ilişkiye geçerek kemik dokunun biyolojik büyümesine neden olur. Kristalliğin artması daha stabil bir yapı sağlarken yüzeyden kalsiyum ve fosfat atılımını azaltır. Kristalize olmamış HA daha hızlı çözünerek kalsiyum ve fosfat salınımını artırır. Yaygın uygulama yüksek kristal yapıya sahip pür HA yapılarında yeterli miktarda kristalize olmamış kalsiyum fosfat içeriğinin olmasıdır. Böylece az kristal yapıya sahip HA veya daha hızlı çözünen TCP kullanmaksızın erken biyolojik fiksasyon elde edilebilir [48]. Amerikan ilaç ve gıda kurumunun yayınladığı rehberde HA kaplamanın özellikleri belirlenmiştir (Tablo 2).

**Tablo 1:** FDA'nın HA kaplama şartları.

| <i>Özellik</i>    | <i>Tanımlama</i>       |
|-------------------|------------------------|
| Kalınlık          | belirtilmemiş          |
| kristallilik      | En az % 62             |
| Saflık derecesi   | En az % 95             |
| Ca/P oranı        | 1.67–1.76              |
| Yoğunluk          | 2.98 g/cm <sup>3</sup> |
| Ağır metal        | < 50 ppm               |
| Kopma kuvveti     | > 50.8 Mpa             |
| Makaslama kuvveti | > 22 Mpa               |
| Abrazyon testi    | belirtilmemiş          |

Hidroksiapatit kaplamanın osteojenik (kemik yapımını uyaran) ya da osteoindüktif (indiferansiye mezenkimal hücrelerin mitogenezi için yeni kemik yapımı yönünde destekleyen) bir özelliği yoktur. HA, allogreft kemik gibi osteokondüktif (konak osteoprogenitor hücrelerinin, perivasküler dokunun ve kapillerlerin 3 boyutlu implant ya da greft içine doğru büyümesini destekleyen) bir ajandır [48].

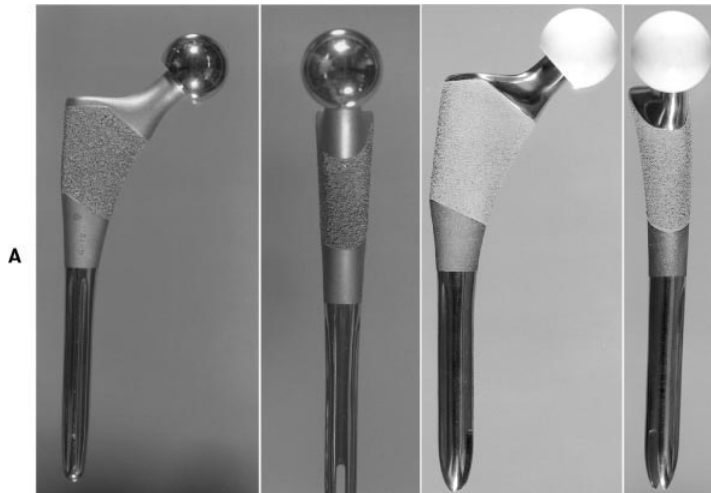
Hidroksiapatit kaplamanın dayanıklılığı kaplama kalınlığına bağlıdır. De Groot ve ark. 100 mikrometreden daha kalın kaplamalarda yorgunluk kırığı meydana geldiğini ve 30 mikrometreden daha ince kaplamalarda ise kabul edilemeyecek hızlı bir biyorezorpsiyon olduğunu göstermişlerdir [49, 50]. Optimum HA kaplama kalınlığının 50 mikrometre olmasıyla yorgunluğa bağlı yetmezliklerden sakınılması ve kemik ile tutarlı bir bağlanma sağlanması mümkün hale gelir. Protez kaplamaları için standart güncel yaklaşım da bu şekildedir.

DeneySEL çalışmalarda ortopedik cerrahide HA kaplamanın faydaları belirtilmiştir. Köpek deneylerinde HA kaplı kalça implantlarının 2-5 yıl sonra düz titanyum press-fit ya da poröz kaplı implantlarla karşılaştırıldığında üstün kemik tutunumu gösterdiği bildirilmiştir [49, 51, 52]. Ayrıca deneySEL çalışmalarda HA kaplı implantların, implant kemik arayüzündeki boşlukları doldurmada [49, 53], osteoporotik kemikte bone ingrowth elde etmede [54], mikrohareket varlığında bone ingrowth sağlamada [52] poröz kaplı implantlara olan biyolojik üstünlükleri gösterilmiştir. Çimentosuz implantın yerleştirilmesinden sonraki erken dönemde implant kemik arayüzünde %10 - %20 arasında değişen birçok boşluk vardır [55]. İmplantı saran iyi bir kemik doku ve stabiliteyi sağlamak için HA kaplı implantlar 2 mm'ye kadar kemik boşluklarını köprüleyebilirken [49, 53, 56] poröz kaplı yüzeylerde 0,3 mm'den daha fazla köprüleme yapılamaz [19].

## II.C. ÇİMENTOSUZ KALÇA PROTEZLERİNİN KLİNİK UYGULAMA VE SONUÇLARI

Özellikle total kalça protezlerinde poröz kaplı implant seçiminde başlangıç stabilitesi ve stres transferinin implanttan kemiğe en uygun şekilde yapılması konuları önem göstermektedir. Protezler iki ana metal alaşımından üretilmektedir; kobalt-krom ve titanyum. Klinik kullanımda her iki metalde de poröz yüzey içine doğru kemik ilerlemesi olabildiği gösterilmiştir. Kobalt krom poröz yüzeylerin daha az aşınma, daha az debris ve kaplama işlemi sırasında dayanıklılığını devam ettirmesi gibi avantajları vardır. Titanyum alaşımlarının kemik ile kimyasal olarak bağlanması ve daha fazla kemik tutunumu, daha az metal sertliği ve biyouyumluluk gibi avantajları vardır. Kobalt-kromdan imal edilmiş protezlere Tri-Lock ve AML (DePuy, Warsaw, IN) örnek olarak gösterilebilir [57].

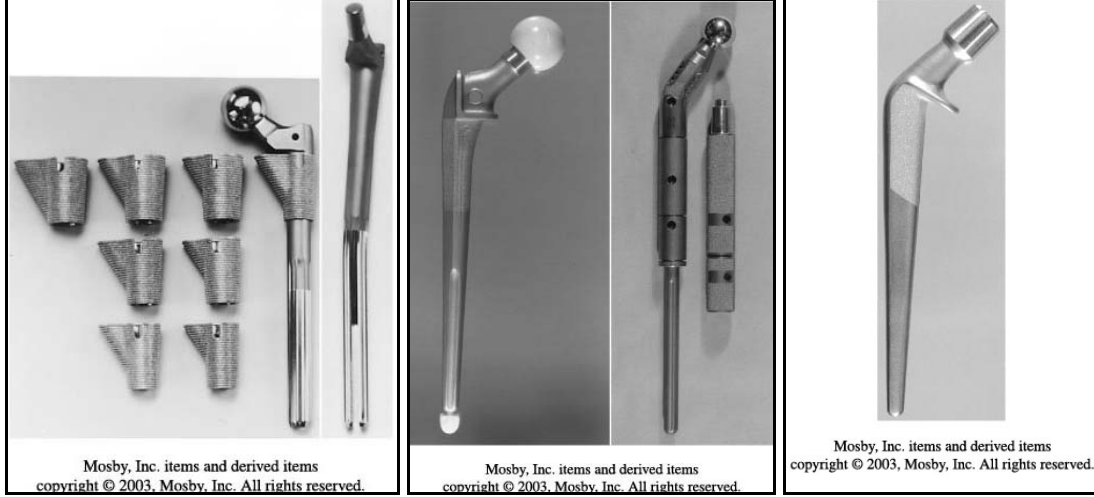
Femoral komponentlerde başlangıç stabilitesi elde etmek için klinik uygulamada farklı stemler tasarlanmıştır. Düz stemler cerrah tarafından femoral stemi yerleştirecek şekil verilmesini gerektirir ve normal anatomiye sahip olmayan hastalarda daha çok kullanılır. Eğimli anatomik stemler normal femur eğimine yakın olduklarından normal anatomiye sahip hastalarda daha iyi bir başlangıç torsiyonel stabilite sağlarlar (Şekil 7).



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2003, Mosby, Inc. All rights reserved.

**Şekil 7:** Temel stem şekilleri. A, düz stem. B, anatomik stem (Stryker Howmedica Osteonics, Allendale NJ.)

Modüler stemlerde modüler parçalarda potansiyel bir sürtünme ve birlikte aşınma debris riski vardır. Özel yapım stemlerde de mevcut bilgisayarlı sistemlerle tam uygun olmayan ürünler elde edilebilir (Şekil 8).



**Şekil 8:** Modüler ve özel yapım stem örnekleri.

Konik femoral stemler mekanik stabilite sağlamak için kullanılan bir tasarımıdır. Titanyumdan imal edilmiş Taperloc (Biomet, Warsaw, IN), cobalt-kromdan imal edilmiş Trilock (DePuy, Warsaw, IN) örnek olarak gösterilebilir.

Poröz kaplı asetabular komponentin başlangıç stabilitesini artırmak için de çeşitli yöntemler bulunmuştur. Asetabular komponentin asetabulumu bakan yüzünde çıkıntılar, sıkıştırıcı halkalar, vida ile tespit, oyuncu boyutundan daha büyük bir komponent yerleştirmek, komponent geometrisini değiştirmek gibi yöntemler kullanılmaktadır.

Çimentosuz, poröz kaplı femur protezlerinin kullanılmaya başlamasından sonra stres perdelemesine ikincil femur proksimalinde kemik rezorpsiyonu izlenmeye başlanmıştır. Deneysel araştırmalarda periprostetik kemik rezorpsiyonunun yaygınlığını artıran temel faktörün protez ve femurun birbirine göre sertliklerinin farklı olması gösterilmiştir. Teorik olarak stemin yapıldığı metalin dayanıklılık ve yapısal sertliği kemiğe ne kadar yakınsa implant ve kemik arasındaki yük geçişi de aynı ölçüde normalleşir. Kemiğin elastik

modülüsünde bir metal yoktur. Titanyum ve daha sonra da kobalt krom alaşımları kemik elastik modülüsüne yakın olmaları nedeniyle protez dizaynlarında kullanılan metaller olmuşlardır (Tablo 1). Fakat stem sertliği, stem yarıçapının dördüncü kuvvetiyle orantılı olarak artar. Stem sertliğinin femurdan daha fazla olması özellikle 14 mm ve üstünde çapı olan protezler için geçerlidir. Bunun altındaki stem çaplarında stemin femura göre sertliği daha az olur. Bu klinik olarak da küçük femur protezlerinin daha az kemik rezorpsiyonu yapması ile doğrulanmış bir teoridir [58].

**Tablo 2:** Bükülme sertliğine bakılarak hesaplanmış stem ve kemik metaryallerin elastik modülleri.

| <i>Materyal</i>     | <i>Elastic Modulus (GPa)</i> |
|---------------------|------------------------------|
| Kobalt krom alaşımı | 210                          |
| Titanyum alaşımı    | 110                          |
| Kortikal kemik      | 15                           |
| Kansellöz kemik     | 0.5                          |



**Şekil 9:** Harris Galante I femoral stem. (Resim [2] nolu yayından alınmıştır)

Çevresel poröz kaplı stemler günümüzde tüm poröz kaplamalarda kullanılan yöntem olmuştur. İlk nesil poröz kaplı stemler örneğin Harris Galante I (Şekil 9) stemlerde proksimal kısmın  $\frac{3}{4}$  ünde poröz kaplama mevcuttu. Bu tasarım osteolisis için bir yol teşkil ederek erken gevşemeye neden olmaktaydı. Bu problem çevresel poröz kaplamayla ortadan kalktı.

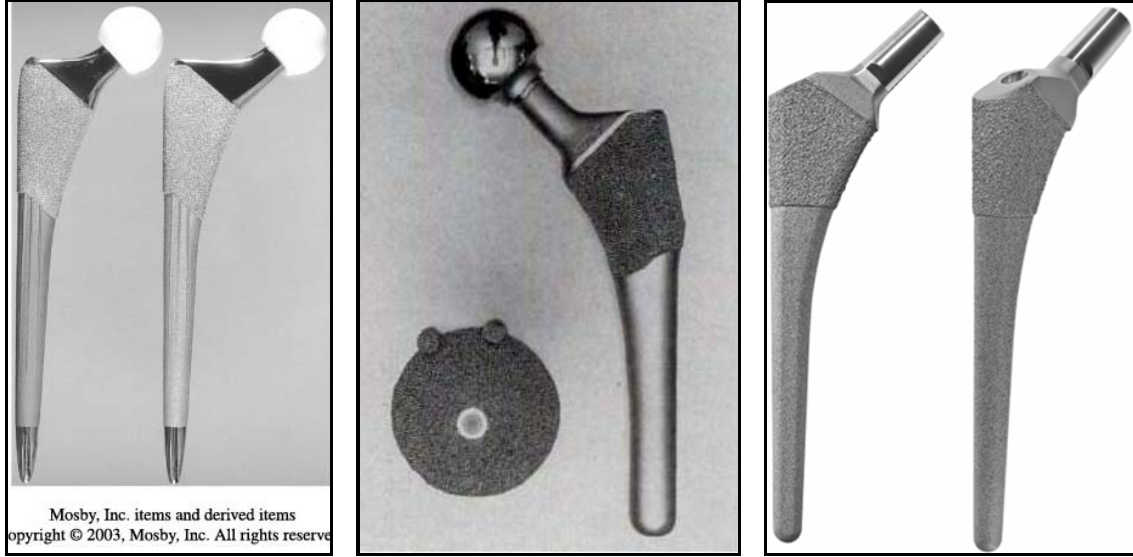
Tartışmalar proksimal poröz kaplamanın ne kadar uzunlukta olacağı konusunda yoğunlaştı. Poröz kaplama uzunluğu tamamı poröz kaplı, geniş ölçüde poröz kaplı, proksimali poröz kaplı olmak üzere 3 farklı tasarımda olabilir.

Geniş ölçüde kaplanmış stemlerde en az proksimal 5/8'i poröz kaplıdır ve kobalt krom alaşımlı stemler kullanılır. Titanyum implantlar çentik duyarlılığından (notch sensitivity) dolayı geniş ölçüde kaplamalara izin vermez. Geniş ölçüde kaplanmış protezler, proksimal kaplamalı protezlere göre daha az uyluk ağrısı oluşturduğu yönünde yayınlar vardır. Tamamı poröz kaplı implantlarla karşılaştırıldığında benzer sonuçlar alınmıştır. Anatomic medullary locking stemler (AML, DePuy, Warsaw, IN) geniş poröz kaplı protezlere örnek verilebilir (Şekil 10).



Geniş ölçüde poröz kaplı protezlerin dezavantajı revizyon ameliyatlarındaki zorluktur. Birçok cerrah bu tür stemleri proksimal kemik kalitesi zayıf olan hastaların revizyon ameliyatlarında tercih etmektedir.

Proksimal poröz kaplı implantlar günümüzde yaygın olarak primer kalça artroplastilerinde kullanılmaktadır. Porous-coated anatomic stem (PCA, Howmedica, Rutherford, NJ), Bi-Metric stem (Biomet, Warsaw, Indiana) ve Synergy poröz stemler (Courtesy Smith & Nephew, Memphis) proksimal tutunumlu stemlere örnek verilebilir (Şekil 11).



**A**

**B**

**C**

**Şekil 11: A**, Synergy poröz stem standart offset ve high offset. (Smith & Nephew, Memphis.) **B**, PCA stem (Howmedica, Rutherford, NJ) (Resim [1] nolu yayından alınmıştır) **C**, Bi-Metric kalkarsız proksimal poröz kaplı düz stem ( Biomet, Warsaw, Indiana) (Resim [59] nolu yayından alınmıştır)

Poröz olmayan çimentosuz femoral komponentler de mevcuttur. Yüzey pürüzlendirme ve diğer yüzey değişiklikleriyle kemik ile kilitlenme sağlanır (Şekil 6).

İmplant ve kemik arasındaki stabilite, kemiğin poröz yüzey içine veya kumlanmış yüzey üzerine ilerlemesini sağlamak için gerekli en önemli faktördür. Kısa dönemde fiksasyonun artırılması ve iyi bir kemik protez tutunması için poröz yüzeyin kalsiyum fosfat ile kaplanması, implantın direkt elektrikle stimülasyonu [60, 61], sistemik prostaglandin F2 alfa verilmesi [62], bifosfanat tedavisi [63], kalsiyum fosfat kaplamayla birlikte TGF beta verilmesi [64], parsiyel DBM ve kemik iliği stromal hücrelerinin birlikte kullanılması [65] gibi yöntemler deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Otojen kemik grefti, taze donmuş allojenik kemik grefti ve kalsiyum fosfatın kullanıldığı köpeklerdeki revizyon kalça artroplastilerinde bone ingrowth'un çeşitli derecelerde arttığı ve kemik poröz yüzey etkileşimindeki boşlukların dolduğu gösterilmiştir.[66] Son zamanlarda yapısal destek ve stabilite sağlama için kortikokansellöz strut allogreftler kullanılmaya başlanmıştır, greft ve

alıcı kemiği arasında birleşme ve bazı periferik greft rezorpsiyonları gösterilmiştir [67]. Osteointegrasyonu azaltan ajanların olduğu da deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. Hayvan modellerinde NSAİİ'lerin, difosfanatların, düşük doz radyasyon tedavisinin fiksasyon gücünü azalttığı gösterilmiştir [68, 69].

Klinik çalışmalara baktığımızda; Capello ve ark [70] aynı HA kaplı femoral komponentin en az 15 yıllık takip sonuçlarını yayınladığı prospektif çok merkezli çalışmada femoral aseptik revizyon ve mekanik gevşeme oranını 146 hastanın 166 kalçası için %0,6 olarak vermişlerdir. Aseptik gevşemeye bağlı femoral komponent revizyonu yapılane kadar stem survisi 18 yılda % 99,55 ve herhangi bir nedenle femoral komponent revizyonu yapılane kadar femoral stem survisi 18 yılda % 95,28 olarak verilmiştir.

Reikeras ve ark. [71] kumlanma yöntemiyle prüzlendirilmiş tamamı HA kaplı femoral stemleri değerlendirdiği 245 hastadan oluşan serisinde 8-12 yıl takip sonucunda mekanik yetmezliğe bağlı 1 revizyon olduğunu bildirmiş (%0,3) ve bunu mükemmel sonuç olarak değerlendirmiştir.

Femoral komponentlerin orta ve uzun dönemde fiksasyon yöntemlerine göre karşılaştırıldığı tabloda (Tablo 3) benzer takip sürelerinde HA kaplı stemlerin eşit veya daha iyi klinik sonuçlar verdiğini görmekteyiz.

Goosen ve ark. [72] 2009 yılında yayınladıkları 8 randomize kontrollü çalışmanın sistematik derlemesinde HA kaplı ve HA kaplı olmayan poröz kaplı çimentosuz femoral komponentleri karşılaştırarak HA kaplamanın klinik ve radyolojik faydasının olup olmadığını göstermeye çalışmıştır. Bu meta analizin sonucunda klinik ve radyolojik olarak HA kaplamanın bir faydasının olmadığı sonucuna varmışlardır (Tablo 4).

Tablo 3

| <i>Çalışma</i>         | <i>Fiksasyon şekli</i> | <i>Stem</i>   | <i>Sayı (kalça)</i> | <i>Ortalama yaş (yıl)</i> | <i>Ortalama takip süresi (yıl)</i> | <i>Aseptik gevşemeye bağlı stem revizyonu</i> |
|------------------------|------------------------|---|---------------------|---------------------------|------------------------------------|---|
| Capello ve ark.[70]    | HA                     | Grit-blasted Osteonics,Allendale NJ(Stryker)        | 166                 | 51                        | 15.8                               | 1 (0,6%)                                      |
| Robertson ve ark.[73]  | HA                     | JRI-Furlong (JRI Instrumentation Ltd, London, UK)   | 68                  | 48                        | 8.8                                | 0 (0%)  |
| Singh ve ark.[74]      | HA                     | JRI-Furlong (JRI Instrumentation Ltd, London, UK)   | 38                  | 42                        | 10                                 | 0 (0%)  |
| Reikeras ve ark.[71]   | HA                     | Grit-blasted(Landos Corail, Landanger Chaumont, FR) | 291                 | 48                        | 10                                 | 1 (0,3%)                                      |
| Meding ve ark [59]     | çimentosuz             | Bi-Metric (Biomet, Warsaw, IN)                      | 105                 | 56                        | 10.4                               | 0 (0%)  |
| Engl ve ark.[75]       | çimentosuz             | AML (Depuy, Warsaw, IN)                             | 211                 | 55                        | 13.9                               | 3 (1,4%)                                      |
| Scramm ve ark.[76]     | çimentosuz             | CLS (Spotorno with a taper design)                  | 89                  | 51                        | 10.3                               | 0 (0%)  |
| Kim [77]               | çimentosuz             | PCA (Howmedica, Rutherford, NJ)                     | 131                 | 48.4                      | 19.4                               | 8 (6,1%)                                      |
| Parvizi ve ark.[78]    | çimentosuz             | Taperloc (Biomet, Warsaw, IN)                       | 129                 | 60.8                      | 11                                 | 1 (0,8%)                                      |
| Parvizi ve ark.[79]    | çimentosuz             | Harris-Galante (Zimmer,Warsaw,IN)                   | 90                  | 57.5                      | 14.9                               | 7 (7,8%)                                      |
| Jaffe and Hawkins [80] | çimento                | Osteonics,Allendale, NJ                             | 127                 | 60                        | 14.8                               | 5 (3,9%)                                      |
| Nercession ve ark [81] | çimento                | Charnley low-friction hip arthroplasty              | 98                  | 54.3                      | 18.9                               | 7 (7,1%)                                      |

**Tablo 3:** Fiksasyon tiplerine göre orta ve uzun dönem femoral komponent sonuçları.

Bu meta analizde Kim ve ark.[8] aynı seansta 50 hastanın bir kalçasına HA kaplı diğer kalçasına da poröz yüzeyli aynı tip femoral stem yerleştirilerek karşılaştırmalı bir çalışma yapmıştır. Ortalama 6,6 yıllık takip sonunda fonksiyonel kalça skoru, uyluk ağrısı, radyolojik parametreler ve stem survisi açılarından HA kaplı stem ile poröz yüzeyli stem arasında fark izlenmemişlerdir.

**Tablo 4:** Goosen ve ark. yaptığı derlemedeki çalışmaların karakteristik özellikleri.

| Çalışma         | Protez                    | Kalça            | Takip                    | Yaş            | E:K     | Klinik değerlendirme | Radyografik değerlendirme |
|-----------------|---------------------------|------------------|--------------------------|----------------|---------|----------------------|---------------------------|
|                 |                           | sayısı<br>HA:PK  | süresi<br>(yıl)<br>HA:PK | (yıl)<br>HA:PK |         |                      |                           |
| Hamadouche [82] | ProWle (DePuy)            | 50<br>(24:26)    | 8.7                      | 65:64          | 41:19   | HHS                  | A                         |
| Incavo[83]      | ProWle (DePuy)            | 50<br>(24: 26)   | 4                        | 55             | NR      | HHS                  | A, B, C, D                |
| Kim[8]          | IPS (DePuy)               | 100<br>(50:50)   | 6.6                      | 45             | 36:14   | HHS                  | A, D, F                   |
| Rasquina[84]    | Ranawat-Burstein (Biomet) | 174<br>(82:92)   | 4.8:4.6                  | 55:56          | 114:38  | Postel d'Aubigne     | A, B, F                   |
| Søballe[85]     | Bi-Metric (Biomet)        | 28<br>(15:13)    | 1                        | 57:59          | NR      | HHS                  | A, B, C, D                |
| Tanzer[86]      | Multilock (Zimmer)        | 318<br>(159:159) | 3.1                      | 65:63          | 165:153 | HHS                  | B, C, F                   |
| Yee[87]         | Mallory-Head (Biomet)     | 62<br>(35:27)    | 4.4:4.9                  | 48:50          | 40:22   | HHS                  | A, B, C                   |
| Yoon[88]        | Multilock (Zimmer)        | 75<br>(37:38)    | 10.5                     | 45:46          | 49:14   | HHS                  | A, B, C, D                |

HA: hidroksiapatit, PK: poröz kaplı, HHS: Harris hip skor, A: Subsidence, B: radioactive çizgiler, C: endosteal bone ingrowth, D: pedestal formation, E: kortikal hipertrofi, F: bone ingrowth

Asetabular komponentlerin HA kaplanması da tartışmalı bir konudur. HA kaplamanın eklem bölgesine girerek 3. cisim polietilen aşınması, osteoliz ve aseptik gevşemeye neden olduğu düşünülmektedir [89, 90]. Bunun aksine iki çalışmada HA kaplı asetabular kabın HA kaplı olmayan kaplara göre daha üstün özelliklere sahip olduğu vurgulanmıştır [91, 92].

Stilling ve ark. [93] asetabular komponentin bir grupta poröz titanyum üzerine 1. nesil HA kaplı ve diğer grupta poröz titanyum olması dışında aynı femoral ve asetabular

komponentleri kullanıldığı hastalarda yaptığı çalışmada 15 yıllık bir takip sonunda osteoliz, liner aşınması ve revizyon oranlarını incelemişler. Revizyon oranlar; Ti kaptaki %17 (2 hasta), HA kaplı kaptaki %57 (8 hasta), liner aşınması; HA kaptaki 0,46 mm/yıl, Ti kaptaki 0,38 mm/yıl olarak buldular. Osteoliz alanlarında da HA kaplı kaplarda artış olduğunu izlediler. Fakat bu durumun 1 nesil HA kaplamaya ve birinci nesil modüler kaplara bağlı olabileceğini düşündüler. Yeni HA kaplama teknikleri ve kap tasarımıyla bu sonuçların alınamayabileceğini vurguladılar.

Manley ve ark. [94] 377 hastanın 428 kalçasını içeren çalışmasında aynı femoral komponent üzerine 3 farklı asetabular komponent yüzeyini minimum 5 yıllık sonuçlarıyla karşılaştırmışlardır. HA kaplı yivli 131 asetabular komponentin birinde, poröz press-fit 109 asetabular komponentin ikisinde, HA press-fit yerleştirilen 188 asetabular komponentin 21'inde aseptik gevşeme izlenmiştir. Radyografik olarak, gevşemiş HA kaplı press-fit komponentlerde yaklaşık 2 yıl sonra kemik ve implant arasında radyolusen alanlar izlenmiştir. HA kaplı press-fit implantlarda diğer iki gruba göre anlamlı fark olması genç yaş, bayan cinsiyet, 32 mm baş kullanılması ve ince polietilen kullanılmasıyla ilişkilendirilmiştir. HA kaplı yivli sistem ile HA kaplı press-fit sistem arasındaki fark da dikkate alınarak; press-fit sistemin implant ile kemik arasındaki aktiviteyle gelişen tensil strese karşı dayanamayarak yetmezliğe gittiği öngörülmüştür. Uzun dönem stabilite için asetabular kap ile asetabulumun fiziksel olarak kilitlemesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır.

Total kalça artroplastisinde en uygun HA kaplı komponent dizaynı titanyum alaşımdan, metafiz tutunumlu proksimal kısmı HA kaplı, ve kalkar desteksiz olmalıdır. HA kaplama yüksek oranda kristalize HA içermelidir. Sıkı kalite kontrol yapılmalı ve kaplama kalınlığı 50-75 µm arasında olmalıdır. Son zamanlarda tercih edilen kaplama yöntemi hava ya da vakum plazma sprey kaplama yöntemidir. Sağlıklı, inflamatuvar olmayan osteoartriti olan

60 yaş altı, fiziksel aktif, iyi kemik kalitesi olan ve femoral geometrisi proksimal tutunuma uygun hastalar için HA kalı femoral stem iyi bir tercih olabilir [48].

Gelecekte HA kaplama yöntemlerinde meydana gelen gelişmelerle daha iyi sonuçlar alınabilir hale gelecektir. Sandöviç kaplama olarak bilinen derinde HA kaplama yüzeyde hızlı çözünen bifazik kalsiyum fosfat, fluoroapatit ya da biyoaktif polimer gibi çeşitli tipte seramik kaplamalar başlangıç osteointegrasyonunu ve uzun dönem stabiliteyi artırabilir. Bone morfojenik protein gibi osteoindüktif ajanlar veya antibiyotik emdirilmiş HA kaplama uygun hastalar için üretilebilir.

## **II.D. NSAİİ'LER VE DOKU İYİLEŞMESİ ÜZERİNE ETKİLERİ**

NSAİİ'lerin çoğu etkilerini prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler. Tüm organ ve dokularda bulunan prostaglandinler fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli roller üstlenirler. Genellikle sentezlendikleri dokuda lokal olarak etki gösterirler ve etki bölgelerinde hızla inaktif metabolitlerine çevrilirler. Dış uyaranlar sonucu kalsiyumun hücre içine girmesiyle aktiflenen fosfolipaz A<sub>2</sub> enzimi hücre membranındaki fosfolipit tabakasından 20 karbonlu araşidonik asiti hücre membranından ayırır. Araşidonik asitten siklooksijenaz (COX) enzimi aracılığıyla, prostaglandinler (PGE, F, D, I<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>) oluşur. 2 çeşit COX enzimi vardır. COX-1 yaygın olarak tüm vücutta bulunur. COX-2 özellikle makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücrelerde bulunur. Son zamanlarda COX-1 enzimine benzer özellik gösteren ve MSS'de bulunduğu ileri sürülen COX-3 enziminden söz edilmektedir. NSAİİ'lerin çoğu doğal fizyolojik fonksiyonlarda rol oynayan COX-1 ve inflamasyonda rol oynayan COX-2'yi birlikte inhibe etmektedirler. Endojen olarak dokuda üretilen PG'ler bir hücrenin verdiği yanıtların ince ayarını yapan lokal sinyaller gibi davranırlar. Fonksiyonları dokudan dokuya çok büyük farklılıklar gösterir. PGI<sub>2</sub>'nin antiagregan vazodilatasyon ve sitoprotektif etkisi

varken TXA<sub>2</sub>'nin vazokonstriksiyon, bronkokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu etkisi vardır. PGF<sub>2</sub> alfa güçlü oksitoksik etki gösterir. PGD<sub>2</sub>'nin periferik damarlar üzerinde vazodilatasyon, pulmoner arter ve venlerde vazokonstriksiyon ve bronkokonstriksiyon, uyku oluşumu, ve metaboliti olan PGI<sub>2</sub> ile antineoplastik etkileri vardır. PGE damarlarda vazodilatasyon, bronşlar üzerinde bronkodilatasyon etkisi vardır. Böbreklerde su ve tuz atılımı, merkezi sinir sisteminde termoregülasyon, sitoprotektif etki ve ağrı mediatörü gibi görevleri vardır. Sitoprotektif etki özellikle NSAİİ'lerin gastrointestinal sistem yan etkilerinde önem taşır. Bu sayede mide asit ve pepsin salgısını azaltırlar, mukoz ve HCO<sub>3</sub> salgısını, mukozal kan akımını ve hücre proliferasyonunu artırır, lizozomal enzimleri stabilize ederler. NSAİİ'lar bu PG'lerin sentezlenmesini engelleyerek mide asidi salgısının artmasına ve koruyucu etkili mukus sentezinin azalmasına neden olur. COX-2 selektif NSAİİ'ların gastrointestinal yan etkileri ve trombosit fonksiyonlarını etkilemeleri daha azdır. COX -2 inhibitörlerinin TXA<sub>2</sub> sentezine dokunmadan PGI<sub>2</sub> üretimini belirgin azaltmaları nedeniyle trombotik etki potansiyelleri olduğu düşünülmektedir.

NSAİİ genelde analjezik, antiinflamatuvar, antipiretik etkileri nedeniyle reçete edilirler. İnflamatuvar reaksiyona bağlı gelişen ağrı 2 ayrı tipte ağrı mediatörlerince oluşturulmaktadır. Histamin ve serotonin gibi otokaid aminler, bradikinin, P maddesi ve anjitenin gibi otokaid peptitler sinir uçlarını doğrudan doğruya stimüle ederek aljezik mediatör görevi görürler. Diğer ağrı mediatörü ise hiperaljezik mediatörlerdir (PGE<sub>2</sub>-PGI<sub>2</sub>). Bu mediatörler tek başına ağrı oluşturmazlar fakat ağrılı bir uyarın varsa bu uyarının ağrı yapıcı etkilerini güçlendirir. NSAİİ'lar hiperaljezik ağrı mediatörlerinin oluşumunu engelleyerek analjezik etki gösterirler.

Bakteriyel toksinlerin inflamatuvar hücreleri stimüle etmesi sonucu oluşan patojen sitokinler (IL-1, TNF alfa) hipotalamustaki termoregulatuvar merkezde PG salınımına yol açar. Artan PG ise vücut ısısını artırır. NSAİİ hem hipotalamustaki PG sentezini azaltarak hem de bir miktar vazodilatasyon yaparak antipiretik etki gösterirler.

NSAİİ inflamasyonda artan proinflamatuvar PG sentezini, lökosit aktivasyonunu ve eşlik eden olayları inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterirler. Ayrıca aktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak inaktive etmeleri ve inflamasyon hücrelerinin lizozomal membranları stabilize etmeleri de önemlidir.

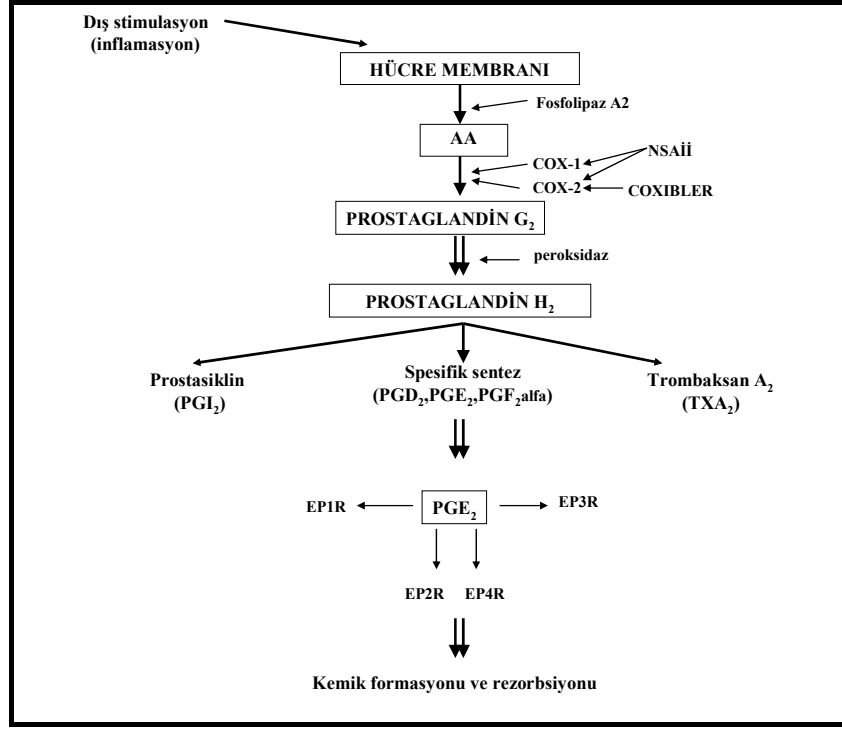
NSAİİ'lerin analjezik, antiinflamatuvar ve antipretik etkileri dışında, PDA'nın kapatılmak istendiği durumlarda (indometazin), kolon kanseri insidansının azaltılmasında, heterotopik ossifikasyonun önlenmesinde, tromboembolik hastalıkların profilaksisinde kullanım alanları vardır. NSAİİ'lerin kemik ve yumuşak doku metabolizması üzerine etkileri aşağıda ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Bilinen NSAİİ etken maddeleri şunlardır: Aspirin (asetil salisilik asit), diflunisal, parasetamol, fenasetin, fenilbutazon, metimazol, antipirin, ibuprofen, tioprofenik asit, ketoprofen, flurbiprofen, oksaprozin, naproksen, indometazin, sulindak, tolmetin, diklofenak, etofenomat, tenoksikam, meloksikam, etodolak, nabumetin. Celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib ise COX 2 selektif NSAİİ'lara örnek olarak verilebilir.

İskelet sistemi yaşam boyunca metabolik aktif bir sistemdir. PG'ler kemik remodelasyonun en önemli iki düzenleyicisi osteoblast ve osteoklast hücrelerinden salgılanan mediatörlerden birisidir. PG'ler, kemik rezorpsiyonu ve yapımı üzerine inhibitör ve stimülatör etkileriyle multifonksiyonel görev üstlenirler. Otokrin ve parakrin etkiyle de trombositler, endotel, uterin ve mast hücreleri gibi çeşitli hücreler üzerine etkileri vardır [95].

Prostaglandin sentez ve konsantrasyonun trabeküler rejenerasyon miktarı ve kemik iyileşme hızıyla doğru orantılı olarak değiştiği gösterilmiştir [96]. PG E<sub>2</sub> osteoblast tarafından en çok salgılanan PG'dir. Osteoblastta PG sentezi IL-1 gibi çeşitli stokinler tarafından düzenlenir. Farklı dokularda farklı genler tarafından kodlanmış 4 tip PG reseptörü vardır (EP1, EP2, EP3, EP4). Bu reseptörlerin intraselüler sinyalleri reseptör alt tiplerinde farklılık gösterir. EP1 kalsiyum mobilizasyonu üzerinden, EP3 adenilat siklazı inhibe ederek, EP2 ve

EP4 adenilat siklazı stimüle ederek etki gösterir. PGE<sub>2</sub>, EP4 ve EP2 reseptörleri aracılığıyla cAMP miktarını artırarak osteoklast farklılaşmasını sağlayan faktörlerin salınımını sağlar. Suzawa ve ark. [97] kemik rezorpsiyonun belirgin olarak EP4 ve daha az oranda EP2 agonistleriyle uyarıldığını bildirmişlerdir (Şekil 12).



Şekil 12: Prostaglandin sentezi ve kemik metabolizmasına etkisi.

NSAİİ, COX enzimini inhibe ederek PG sentezini durdurur. Son on yılda COX enziminin iki formunun olduğu bulunmuştur. Birçok çalışmada COX-2'nin kemikte TNF alfa IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-17 ve diğer osteotrofik faktörlerin salınımına cevap olarak artan PG üretimine aracılık ettiği ileri sürülmektedir. Ayrıca COX-2'nin, COX-1'den farklı olarak kemik rezorpsiyonunu artıran bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir [3].

### **II.D.1. NSAİİ'lerin Kırık Kaynaması Üzerine Etkileri**

Kırık kaynama işleminde zarar gören kemikler osteoklastlar tarafından rezorbe edilir, osteoblastlar ise kemiği yeniden inşa ederler. PG'ler, osteoklastların aktivite ve sayısını artırarak kemik rezorbsiyonunu artırır. Osteoblastların farklılaşma ve çoğalmasını artırarak ise kemik oluşumunu uyarırlar. PG'ler ayrıca vazodilyasyon ve anjiyogenezisi artırarak kan desteği sağlarlar [98].

PG E<sub>2</sub> sistemik veya lokal olarak iskelete verildiğinde kemik formasyonunu, kemik kitlesini ve kemik kuvvetini belirgin olarak artırıcı yönde indükler [99-101]. Endojen PGE<sub>2</sub> kırık sonrası lokal olarak artar [102] ve PGE<sub>2</sub> üretiminin inhibisyonu kemik iyileşmesine engel olur [103-105].

Li ve ark. EP4 reseptör yetmezliği geliştirilmiş knockout farelerde osteopenik değişiklikler ve kırık iyileşmesinde bozulma gözlemlemişlerdir. Bu çalışma, EP4 reseptörünün kemik kitlesinin devamı ve kırık iyileşmesinde pozitif düzenleyici bir rol aldığını göstermektedir [106].

Çalışmalarda ibuprofen, ketorolak ve indometazin gibi spesifik olmayan NSAİİ'lerin [107-110] ve COX-2 selektif NSAİİ'lerin [111, 112] kırık iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri olduğu belirtilmiştir.

Diğer yayınlardan farklı olarak Hou ve ark.[113] ibuprofen ile yaptıkları deneysel çalışmada femur kırık modelinde biyomekanik, biyokimyasal ve histolojik değerlendirmeler sonucunda 2, 4, 6, 12 haftalık zaman süreçlerinde ibuprofen alan gruplar ile kontrol grupları arasında anlamlı fark izlememişlerdir.

NSAİİ ayrıca anjiyogenezisi inhibe ederek hücre proliferasyonu engeller. Murnaghan ve ark. [114] fare femoral kırık modelinde yaptığı çalışmada rofecoxibin kırık tamirini inhibe edici etkisi yanında kırık bölgesinden kan akımı geçişine negatif etkisini göstermiştir.

COX-2 aktivitesi kırık kaynaması sırasında normal endokondral kemikleşme için gereklidir. COX-2 selektif NSAİİ kırık kaynaması üzerine etkileri, bu enzimin inhibisyonuna bağlıdır. Simon ve ark.[115] COX-2 geninde homozigot null mutasyonlu sıçan femurlarında yaptığı çalışmada kırık iyileşmesinin olmadığını göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada indometazin, celecoxib ve rofecoxibin sıçan femur kırık modeli üzerinde kırık iyileşmesi üzerine etkileri karşılaştırılmıştır. Kırığın radyolojik, histolojik ve mekanik özellikleri incelenmiş ve çalışmada kullanılan tedavi rejimlerinde celecoxib grubunda daha az olmakla birlikte indometazin, celecoxib ve refecoxib gruplarında kırık iyileşmesinde gecikme ve inhibisyon izlenmiştir.

Brown ve ark.[109] indometazin ve celecoxibin çalışıldığı farede kırık iyileşme modelinde ameliyat sonrası verilmeye başlanan ilaçların 4., 8. ve 12. haftalardaki kırığın radyografik histolojik ve biyomekanik parametrelerini incelemiştir. 4. haftada sadece indometazin grubunda iyileşme gecikmesi izlenmiştir. Celecoxib grubunda 4. ve 8. haftada tedavi almayan gruptan daha fazla fibröz doku izlenirken 12. haftada kallus formasyonunun radyolojik bulguları, mekanik dayanıklılık ve sertliği parametrelerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bu yayının sonucu olarak COX-2 spesifik NSAİİ'lerin, spesifik olmayan NSAİİ'lara göre kırık iyileşmesinde daha az gecikme oluşturduğu belirtilmiştir.

Grestenfeld ve ark. [110] yaptığı çalışmada fare femur kırık modeli üzerinde kısa dönem NSAİİ kullanımının kırık iyileşmesinde NSAİİ'lerin olumsuz etkilerini giderdiğini göstermiştir. İlaçlar 7 ve 21 gün süreyle verilmiş, 21. ve 35. günlerde sakrifikasyon yapılmıştır. 7 gün tedavi alan grupta 21. günde yapılan değerlendirmede NSAİİ alan gruplarda kontrol ile karşılaştırıldığında kaynamamaya oranının yüksek olduğu yönünde bir eğilim varken 35. günde 7 gün tedavi alan gruplar arasında fark izlenmemiştir. 21 gün tedavi alan gruplarda 21. günde celecoxib grubunda anlamlı olarak kaynanma oranı daha fazlayken 35. günde 21 gün tedavi alan gruplar arasında fark izlenmemiştir. Ayrıca 6 gün tedavi alan

valdecoxib ve ketorolak gruplarında ilacın kesilmesiyle 14 günde kırık hattında iki katı kadar PGE<sub>2</sub> tespit etmişlerdir.

Krischak ve ark. [116] yaptıkları sıçan tibia kırık modeli çalışmalarında, kısa dönem (7 gün) diklofenak tedavisi alan grup ile plasebo ve tramadol alan gruplar arasında kallus maturasyonu açısından fark izlenmemişken, uzun dönem diklofenak alan grupta kallus maturasyonun azaldığını gözlemlemişlerdir.

Asetaminofenin ve celecoxibin karşılaştırıldığı bir çalışmada analjezik etkili ve antiinflamatuvar etkisi olmayan asetaminofenin kırık iyileşmesini etkilemediği belirtilmiştir [117].

Kemik metabolizmasına PG'lerin inhibitör etkisi hayvan çalışmalarıyla gösterilirken insan üzerindeki etkisi birkaç çalışmayla incelenmiştir. Sigara içmek, tespit için kullanılan materyal, kemik canlılığı gibi birçok faktör kaynamamaya ilişkili olduğundan NSAİİ'lerin insan üzerindeki etkileri oldukça tartışmalı konular olarak kalmıştır. Birkaç çalışmada NSAİİ kullanımı yüksek kaynamama oranlarıyla ilişkili bulunmuştur [118, 119].

Burd ve ark. [118] asetabulum kırığı ile birlikte uzun kemik kırığı olan hastalarda yaptığı çalışmada heterotopik ossifikasyonu önlemek için verdiği indometazin alan ve almayan hastalar arasında yaptığı karşılaştırmada uzun kemik kaynamama riskinin indometazin alan grupta daha büyük olduğunu sonucuna vardılar.

Giannoudis ve ark. [119] femur kırıklı hastalarda yaptığı çalışmasında klinik olarak kaynamama ile NSAİİ kullanımı arasında özellikle ilaç 4 haftadan fazla alındığında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

Adolphson ve ark. [120] yaptığı randomize kontrollü çalışmada 42 postmenopozal kadında meydana gelen Colles kırığı sonrası yaptığı takipte piroksikam alan grupta kontrol grubuna göre kemik mineral dansitesi ve fonksiyonel iyileşme kriterlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir.

Bhattacharyya ve ark.[121] yaşlı hastalarda humeral şaft kırığı sonrası ilk 60 gün NSAİİ kullanımı ile kaynamama arasında bir ilişki bulamamışlar. Humerus şaft kırığı sonrası 60-90. günler arasında kullanılan NSAİİ kaynamama ile ilişkili bulunmuş fakat bu yüksek risk opioid ilaç alanlarda da görülmüş. Bu bulgularla NSAİİ'lerin kaynamamaya yol açmadığını bildirmişlerdir.

### **II.D.2. NSAİİ'lerin Osteointegrasyon Üzerine Etkileri**

Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 200.000 total kalça protezi yapılmaktadır. Bu ameliyatı olan hastalara multimodal ağrı yönetimi gerekmektedir ve bu tedavinin ana unsurunu NSAİİ oluşturmaktadır. Yine NSAİİ, özellikle indometazin kalça protezi sonrası heterotopik kemik oluşumunu önlemek için de kullanılmaktadır [122, 123]. Bu nedenlerle bu ilaçların total kalça protezi sonuçlarına etkisi önemlidir. Bu konu üzerinde dikkatle durulmalıdır.

Poröz kaplı yüzeye kemik ilerlemesi suretiyle biyolojik fiksasyon elde etmek için tasarlanan pres-fit total kalça protezleri artan sıklıkta kullanılmaktadır. Bu tür implantlarda NSAİİ'lerin rolü ile ilgili olarak iki temel konu vardır. Birincisi, bu ilaçlar osteointegrasyonu inhibe edip etmeyeceği ve ikincisi total kalça protezinin ana yetmezlik sebebi olan aseptik gevşemeyi önlemeye yardımcı olup olmadıklarıdır.

Trancik ve ark .[124] indometazin, ibuprofen veya yüksek doz aspirin tedavisi alan tavşanda poröz kaplı kobalt krom implantta bone ingrowth'ta belirgin bir azalma izlemişlerdir. Ayrıca indometazin ve ibuprofenin inhibitör etkisinin doz bağımlı olduğunu ve doz arttıkça inhibitör etkinin de arttığını bildirdiler.

Keller ve ark. da [125] indometazinin benzer inhibitör etkisini buldular. 2, 4, 8. haftalarda sakrifiye edilen beşer tavşanın femuruna çakılan poröz silindirik stemde 2. ve 8. haftalarda yapılan histolojik incelemelerde indometazin tedavisi alan grupta bone ingrowth'ta

artış izlenmemişken aynı dönemde plasebo alan grupta bone ingrowth'ta belirgin artış izlenmiştir.

Cook ve ark.[126] ameliyat sonrası ilk 3 hafta süresince olan indometazin kullanımı haricindeki perioperatif indometazin kullanımının kemik implant etkileşim kuvveti üzerine etkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Goodman ve ark.[112] COX-1 ve COX-2 arasındaki farkı ortaya koyan çalışmada naproxen ve refecoxib'i harvest chamber kullanarak in vivo çalışmıştır. Naproxen ve refocoxib'in her ikisinin de belirgin olarak bone ingrowth'u azalttığını ve her kesitte CD-51 pozitif osteoklast benzeri hücrelerin sayısının kontrol grubuna göre azaldığını buldular. Ayrıca farkın çok belirgin olmasa da refocoxib grubunda, kontrole karşılaştırıldığında osteoblast alanlarında azalma belirtmişlerdir.

COX2 inhibitörlerinin bone ingrowth'a etkisinin araştırıldığı Goodman ve ark'nın [127] yaptığı çalışmada 6 haftalık tedavinin ilk veya son iki haftasında verilen tedavinin bone ingrowth'a belirgin bir etkisinin olmadığını vurgulanmıştır.

Jacobsson ve ark. [128] ameliyat sonrası 7 gün boyunca diklofenak verilen 10 tavşan femuruna implante ettikleri HA kaplı titanyum implantın 3 hafta sonunda çekme testlerini yapmışlar ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha düşük değerler bulmuşlardır. Diklofenakın inhibitör etkisinin HA kaplamayla giderilemediğini vurgulamışlardır.

Ribeiro ve ark. [129] sıçan tibiasına vida şeklinde gönderdiği titanyum implantta osteointegrasyonu araştırdığı çalışmada 3 gm/kg meloksikam'ı 60 gün boyunca vermiştir. Kontrol grubuyla yaptığı karşılaştırmada kemik implant temasında ve kortikal ve spongios bölgedeki kemik yoğunluğunda belirgin azalma izlemiştir.

### **II.D.3. NSAİİ'lerin Aseptik Gevşeme ile İlişkisi**

NSAİİ'lerin aseptik gevşeme üzerine etkileri de insanda araştırılmıştır. COX-2 aktivitesi, gevşemiş implant çevresinde oluşan pseudomembran oluşumunu sağlayan makrofaj aktivasyonunu destekler. COX-2 aktivitesini baskılamak aseptik gevşeme prevalansını azaltabilir [130].

Hukkanen ve ark. [131] total kalça protezi sonrası aseptik gevşeme izlenen hastaların kemik implant arayüz membranını incelediler. Bu membranda bulunan kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunan makrofajlardaki indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ve COX-2 aktivitesinin artıp artmadığını araştırdılar. iNOS ve COX-2 proteinlerinin ve enzim aktivitelerinin gevşemiş implantın çevresindeki arayüz dokusunda mevcut olduğunu göstermişlerdir. Bu yayın iNOS ve COX-2'nin, CD68+ makrofajlar tarafından sentezlenmekte olduğunu ve iNOS ve COX-2 yollarının aseptik gevşemeyle direk ilişkili olabileceğini göstermiştir.

Zhang ve ark.[132] osteolizisteki COX-2 etkisi hakkında daha ileri bilgiler sağlamıştır. Aşınma debrisinin başlattığı osteolizisteki COX-2'nin rolünü araştırmak için titanyum aşınma debris partüküllerini osteoliz benzeri bir inflamatuvar yanıt elde etmek için kalvarial modele yerleştirdi. Bu çalışmada celecoxibin inflamasyon ve ilişkili kemik rezorpsiyonunda azalma meydana getirdiği gözlemlenmiştir. Ayrıca COX-2 gen defektli farelerin, COX-1 gen defektli farelere göre partikül yanıtında daha az kemik rezorpsiyonu yaptığı izlenmiştir. Bu çalışma aşınma debrisinin yol açtığı osteolizde COX-2'nin COX-1'den farklı olarak önemli bir rol üstlendiğinin direkt kanıtı özelliğindedir. Ayrıca inflamasyonun başlattığı kemik hastalıklarında COX-2 inhibitörlerinin tedavi edici özellikte olabildiği ileri sürülmektedir.

Son zamanlarda Bukata ve ark.[133] in vitro COX-2 enziminin önemi üzerinde çalışmışlardır. Revizyon ameliyatları sırasında major osteolitik alanlardan protez çevresi membranlar elde edilerek histokimyasal tetkikler yapmışlardır. Bu tetkikler neticesinde

membran sınırı boyunca bol miktarda COX-2, az miktarda COX-1 varlığı gösterilmiştir. Yine aynı yayında COX-1 ve COX-2 gen defektli transgenik fare modellerinde PGE<sub>2</sub> düzeyi incelenmiştir. COX-1 defektli fibroblastlarda titanyum partiküllere cevap olarak üretilen PGE<sub>2</sub> düzeyinin büyük ölçüde artmış olduğu ve COX-2 defektli fibroblastlarda hiçbir durumda belirgin bir artış olmadığı izlenmiştir. Sonuç olarak fonksiyonel COX-2 geni fibroblastta PGE<sub>2</sub> üretimi için gerekli olduğu ve partikül tarafından uyarılmış PGE<sub>2</sub> sentezinin bu enzim aracılığıyla olduğu gösterilmiştir. COX-2 gen defektli kültürde IL-6 üretiminde artış olmadığı görülmüş ve PGE<sub>2</sub> seviyesi ile IL-6 arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca dışarıdan PGE<sub>2</sub> ilavesiyle IL-6 seviyesinde belirgin bir artış izlenmiştir. Bu verilerde IL-6 üretiminin PGE<sub>2</sub> düzeyi ile en azından bir yolak üzerinden ilişki olduğunu ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, COX2 selektif NSAİİ'lerin ameliyat sonrası erken dönemde alınmış ise bone ingrowth'ta azalmaya sebep olacağı ileri sürülmektedir. Aseptik gevşeme vakalarında partikül sebebiyle PGE<sub>2</sub> üretimi COX-2 enzimi tarafından düzenlenir. Böylece COX-2 inhibisyonunun çimentosuz implantlarda aseptik gevşeme sıklığını azaltmada rol oynayabileceği savunulmaktadır [130].

#### **II.D.4. NSAİİ'lerin Yumuşak Doku İyileşmesi Üzerine Etkileri**

NSAİİ'lerin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkileri konusunda tartışmalar vardır [134]. Bu ilaçlar sadece ağrı ve şişliği azaltarak değil, erken harekete izin vererek erken bağ iyileşmesine de katkıda bulunur. COX-2 inhibitörlerinin kullanımı iyileşen tendonun kalınlaşmasının problem yaratacağı el gibi bölgelerde faydalı olabilir [135]. Direkt doku travması olan hastalarda, doku hasarı, travmanın başlattığı doku hipoksisinin tetiklediği inflamatuvar reaksiyondan kaynaklanır. Bu hastalarda COX-2 salınımında geçici artış olur.

COX-2 sentezinin cerrahi ile ilişkili paraspinal kas yaralanması sonrasında arttığı ve ilk üç günden sonra en yüksek değerine çıktığı bildirilmiştir[136].

COX-2 inhibitörlerinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine etkileri birçok temel bilim çalışmasıyla araştırılmıştır. Birçok çalışmada COX-2 inhibitörlerinin bağ iyileşmesi üzerine zararlı etkisi gösterilirken [137] diğer çalışmalarda da bağ iyileşmesi üzerinde olası faydalarını gösterilmiştir [138]. Bazı yayınlarda da bağ iyileşmesi ve NSAİİ kullanımı arasında bir bağlantı gösterilememiştir [139, 140].

Gierer ve ark.[141] yaptığı çalışmada NSAİİ'lerin yumuşak doku travmasında etkileri ve anjiogenezdeki rolünü araştırmışlardır. Anestezi altındaki farelerin arka ayağına kapalı yumuşak doku travması oluşturulmuş ve parecoxib veya eşit hacimde salin solusyonu ile tedavi edilmiştir. Yaralanmadan önce veya sonra alınmasına bakılmaksızın Parecoxib alan grupta yaralanmış kasta mikrodolaşımın tamamen onarılmış olduğu bulunmuştur. Aksine salin solusyonuyla tedavi edilen grupta doku hipoksisi ile kalıcı perfüzyon yetmezliği ve travmadan 18 saat sonra lökosit ve trombositin endotel ile etkileşiminde artış izlenmiştir. Yazarlar parecoxib tedavisinin travma sonrası bozulmuş mikrosirkulasyonu yeniden düzenlemede etkili olabileceği ve ayrıca inflamatuvar hücre cevabının azalması ile lökosit ve trombosit bağımlı ikincil doku yaralanmasını önlemeye yardım edeceği sonucuna varmışlardır.

Cohen ve ark. [142] akut rotator manşet tamiri yapılan 180 fareye 14 gün süreyle indometazin ve celecoxib tedavisi vermiş ve NSAİİ'lerin tendon kemik iyileşmesi üzerine etkilerini incelemişlerdir. İndometazin ve celecoxib gruplarında kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında 2, 4 ve 8 haftada belirgin olarak daha düşük yetmezlik kuvveti tespit edilmiş ve NSAİİ tedavisi alan gruplarda kontrol grubunda izlenen progresif olarak ilerleyen kollajen organizasyonu izlenememiştir. Bu iki ilaç arasında iyileşme üzerindeki negatif etki bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Kapalı yumuşak doku travması üzerinde NSAİİ'lerin etkileri özetlendiğinde COX-2 selektif inhibitör ilaçlar düşük yan etki profiliyle mikrodolaşımı koruması ve ikincil inflamatuvar doku hasarını koruması bakımından üstün tedavi edici özelliklere sahiptir. Ayrıca COX-2 inhibitörleri ameliyat sonrası bağ rekonstruksiyonu ve tamirlerinde ağrıyı ve şişliği azaltmak suretiyle erken harekete izin vererek önemli bir rol oynayabilir.

Spinal füzyon ortopedide sık yapılan ameliyatlardan biridir. Büyük ölçüde istenilen sonuçlar elde edilemese de spinal füzyonlar tatmin edici sonuçlar verir. Kemik greftin içeriği, füzyon seviyesi, kullanılan spinal enstrumantasyon, elektrik stimülasyonu, sigara içiciliği gibi faktörler füzyon oranlarını etkiler. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda da NSAİİ'lerin spinal füzyona negatif etkileri olduğu bildirilmiştir [143-146]. Buna karşın bir deneysel çalışmada [147] celecoxib'in spinal füzyon üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Bir diğer klinik çalışmada da spinal füzyon ameliyatından sonra 5 günlük celecoxib ve rofecoxib alan hastalarda [148] spinal füzyona zarar veren bir etki izlenmemiştir.

NSAİİ'lerin distraksiyon osteogenezi üzerinde de negatif etkisi olduğu gösterilmiştir [149].

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma tasarımı İstanbul Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından uygun bulundu ve 1974 proje numarası ile İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi.

Kırk adet, ağırlıkları 3,5- 4 kg arasında değişen, her iki cinsten, 3 aydan büyük Yeni Zelanda beyaz tavşanı alındı. Tavşanlar İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi'nde, her bir kafeste 1 tavşan olacak şekilde yerleştirildi. 2 haftalık bir alışma dönemi sonrası tavşanlar steril ameliyathane şartlarında opere edildi (Şekil 13).



**Şekil 13:** Deney süresince tavşanların barındığı tek kişilik kafes sistemi (solda) ve tavşanların steril şartlardaki ameliyat görüntüsü (sağda).

#### III.A İMPLANT TASARIMI

İmplantlar tavşan röntgenlerinde yapılan femur medullası ölçümleri dikkate alınarak 3 mm çapında ve 55 mm uzunluğunda solid silindirik titanyum alaşımdan (Ti-6Al-4V ELI) hazırlatıldı. Çivinin femur proksimalinde kalacak kısmı, çekme testinde kullanmak için kanca şeklinde tasarlandı. İmplantların 45 mm'lik proksimal kısmı cam kürecikler ile kumlanarak ortalama yüzey pürüzlük derecesi (Ra) 3 µm olacak şekilde yüzey pürüzlendirildi (Sayan Tıbbi Aletler Ltd. Şti., İzmir) (Şekil 14). İmplantların yarısı standartlara uygun olarak 88,4 mikron kalınlığında HAP XPT-D-703 kaplama tozu ile hidroksiapatit kaplandı (Bio-vac

Espana S.A İspanya) (Şekil 15). Otoklavda steril edildikten sonra kullanıma hazır hale getirildi.



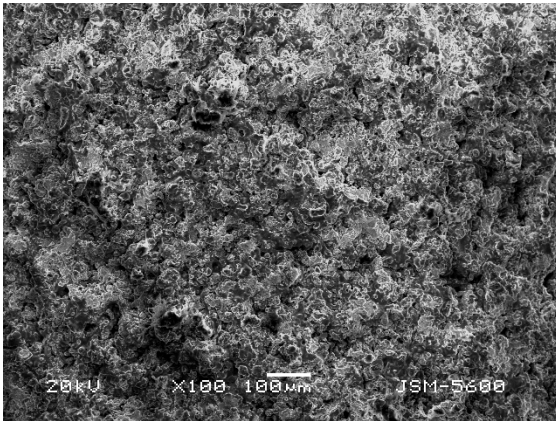
**A**

**B**

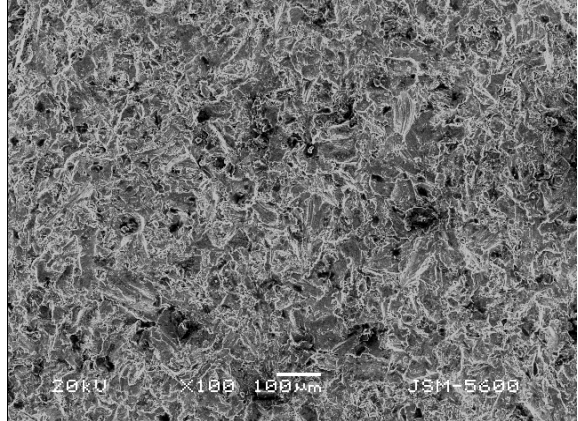
**Şekil 14:**

**A:** HA kaplı titanyum implant

**B:** Poröz yüzeyli titanyum implant



**A**



**B**

**Şekil 15:** **A:** HA kaplı implantın elektron mikroskopi görüntüsü **B:** HA kaplı olmayan kumlama yöntemiyle pürüzlü yüzey elde edilmiş implantın elektron mikroskopi görüntüsü (100X büyütme).

### III.B. CERRAHİ TEKNİK

Tavşanlar belli bir sıra gözetilmeden, genel anestezi altında (40 mg/kg ketamin, 8 mg/kg xilazin (i.m.)) opere edildi. Ameliyattan hemen önce ve ameliyat sonrası 1. günde Sefazolin 10 mg/kg i.m. enjeksiyonla antibiyotik profilaksisi yapıldı. Ameliyat sahası tıraşlandı ve iyodürlü solusyonlarla temizlendi. Steril örtülerle örtüldükten sonra trokanter seviyesinden yapılan 2 cm'lik insizyon ile cilt cilt altı geçildi. Cerrahi diseksiyonla gluteal kaslar geçilerek trokanter majore ulaşıldı. Giriş yerinin belirlenmesi açısından trokanterin tipi penskopan ile alındı. Meduller kavite 2,8 ve 3 mm'lik driller ile implant yerleştirilmesi için hazırlandı. Sağ femurlara hidroksiapatit kaplı, sol femurlara poröz yüzeyli implantlar press-fit olarak yerleştirildi (Şekil 16). Yumuşak dokular anatomiye uygun şekilde kapatılarak ameliyat sonlandırıldı.



**Şekil 16:** Celecoxib grubundan 1 numaralı tavşanın ameliyat sonrası 25. günde çekilen her iki femur AP ve lateral grafileri.

### III.C. İZLEM

Diklofenak grubuna 5 mg/kg/gün [98] diklofenak Na (Voltaren; Novartis Pharma AG, Basel, İsviçre) i.m. olarak verildi. Bunun için piyasada bulunan 3 ml'sinde 75 mg diklofenak bulunan ampuller kullanıldı ve kilosuna uygun olarak intramusküler enjekte edildi. Celecoxib grubuna 3 mg/kg/gün [150] celecoxib (Celebrex; Pfizer Inc. New York) oral yolla verildi. Celecoxib, % 0,5 lik metilseluloz ve tween 80 ile, 1 cc de 5 mg celecoxib olacak şekilde süspansiyon haline getirildi ve tavşanlara kilolarına uygun şekilde oral olarak verildi. İlacın tam olarak alındığından emin olundu. (Celecoxib etken maddesi Türkiye'de kullanımda olmadığından bu ilaç Pfizer firmasıyla yapılan yazışmalar neticesinde yurtdışından getirilmiştir.) Kontrol grubuna günlük yem ve su dışında bir şey verilmedi. İmplantlar yük almayacak şekilde yerleştirildiği için tavşanların yürüme ve hareketlerine kısıtlama getirilmedi. Tavşanlar 2 ay süre ile takip edildi. Kafesler günlük olarak temizlendi. Tavşanların günlük yem ve suları uygun ölçülerde verildi.

Ameliyat sırasında toplam 6 tavşanın sağ femurlarında değişik yerlerden kırık meydana geldi. Bu kırıklı tavşanların beşi kontrol grubuna ve biri celecoxib grubuna dahil edildi. Kırıklı tavşanların kontrol grubunda birikmesi dikkate alınarak kontrol grubunun tavşan sayısı diğer gruplardan fazla tutuldu. Ameliyat sırasında kırık dışında herhangi bir erken komplikasyon izlenmedi. 6 adet tavşan izlem sırasında kaybedildi. Biri bilateral kırık, ikisi tek taraflı kırık toplam 3 tavşanın, kırığın neden olduğu düşünlük nedeniyle, kırığı olmayan 3 tavşanın ise akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedildikleri düşünüldü. Kaybedilen bu tavşanlar çalışmaya dahil edilmedi. Sağ femuru kırık olmasına rağmen 2 ay boyunca yaşayan tavşanların kırık olan sağ femurları çalışmaya dahil edilmedi, sol femurları çalışmaya dahil edildi. (Tablo 5).

Son 2 haftada voltaren grubunda 3 tavşanda muhtemelen im enjeksiyonlara bağlı siyatik sinir hasarı ve ayaklarda dekübit yaraları gelişti. Bu 3 tavşandan biri gelişen dekübit

yaraları ve ayak enfeksiyonu nedeniyle deney sonlandırılmasından 5 gün önce kaybedildi. Kaybedilen bu tavşanın femurları sürenin kısa olması göz önüne alınarak çalışmaya dahil edildi. Göz enfeksiyonu izlenen bir tavşanda antibiyotikli pomat ve göz pansumanı ile iyileşme gözlemlendi.

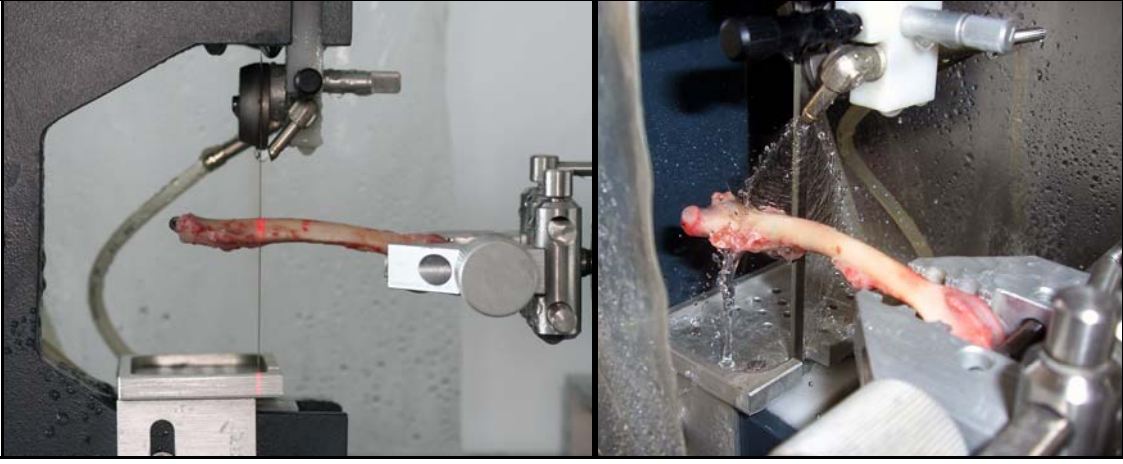
2 aylık bir izlem süresi sonrası tavşanlar yüksek doz inhaler anestezi madde (isofurane) ile sakrifiye edildi. Femurları çıkartıldı ve soğuk zincir ile deneyin biyomekanik ve histolojik incelemelerinin yapılacağı Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği laboratuvarına götürüldü.

**Tablo 5:** Deney gruplarını ve çalışmaya alınan femur örneklerinin sayıları.

| <i>Deney grupları</i>               | <i>Örnek sayısı</i>          |
|-------------------------------------|------------------------------|
| <b>Diklofenak Na, HA kaplı</b>      | 11 hayvanın 11 R femuru      |
| <b>Diklofenak Na, poröz yüzeyli</b> | 11 hayvanın 11 L femuru      |
| <b>Celocoxib, HA kaplı</b>          | 11 hayvanın 10 R femuru      |
| <b>Celocoxib, poröz yüzeyli</b>     | 11 hayvanın 11 L femuru      |
| <b>Kontrol HA kaplı</b>             | 12 hayvanın 7 R femuru       |
| <b>Kontrol poröz yüzeyli</b>        | 12 hayvanın 12 L femuru      |
| <b>Toplam</b>                       | <b>34 hayvanın 62 femuru</b> |

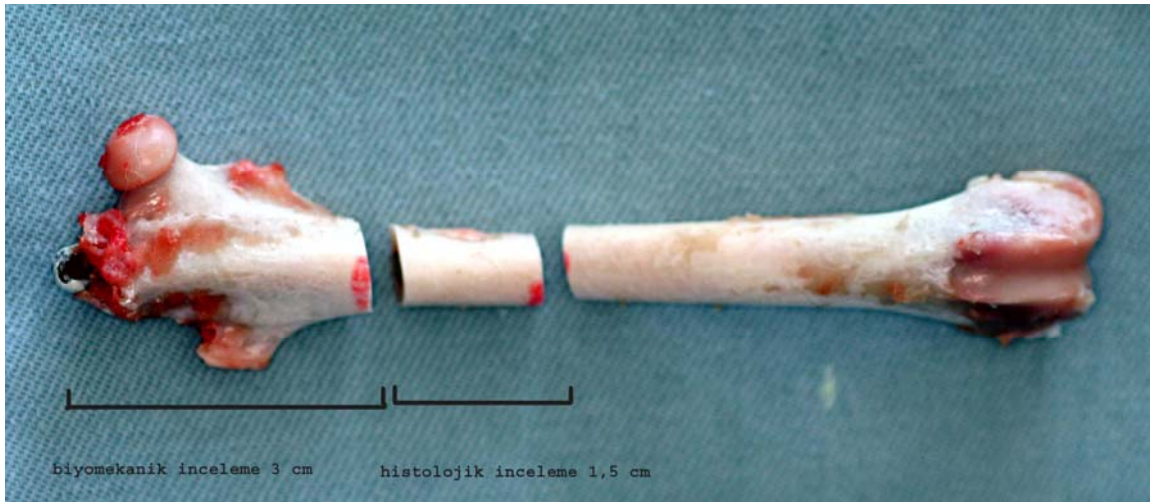
### III.D ÖRNEKLERİN HAZIRLANMASI

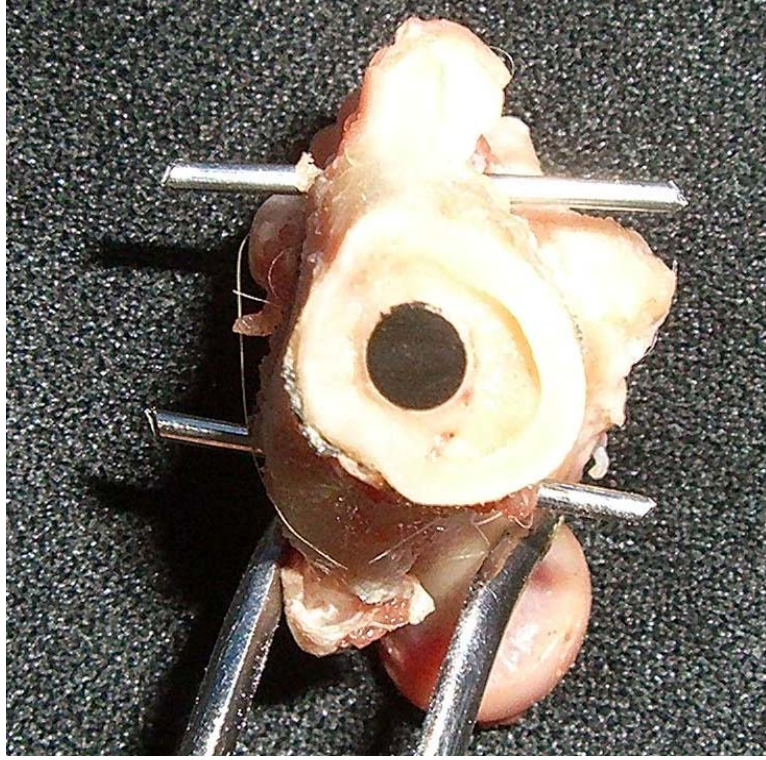
Exact aleti ile çivi tipinden 3 cm ve 4,5 cm uzaklıktan kesiler yapıldı (Şekil 17).



Şekil 17: Exact sistemi ve elmas uçlu bıçakla kesim düzeneği.

1,5 cm lik kısım histolojik inceleme için %4 lük formaldehit solusyonunda saklandı. Proksimal 3 cm lik kısım ile biyomekanik inceleme yapıldı. Çekme testinde çimento içindeki femurun stabilizasyonunu artırmak amacıyla proksimal parçaya 2 adet 1mm'lik Kirschner teli gönderildi (Şekil 18).

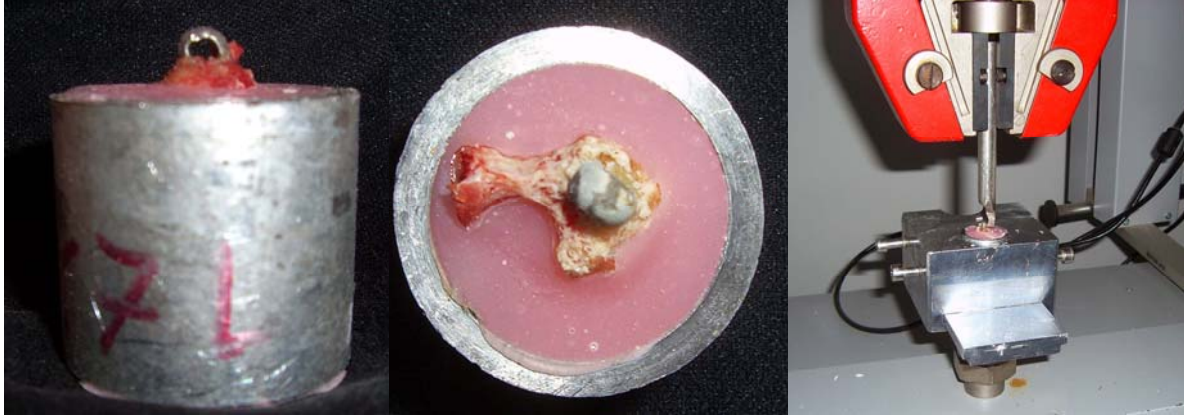




**Şekil 18:** Örneklerin kesim seviyeleri (üstte) ve biyomekanik deneyin yapılacağı proksimal femur kısmının çimento içerisindeki stabilitesini artırmak için gönderilen K-telleri (altta).

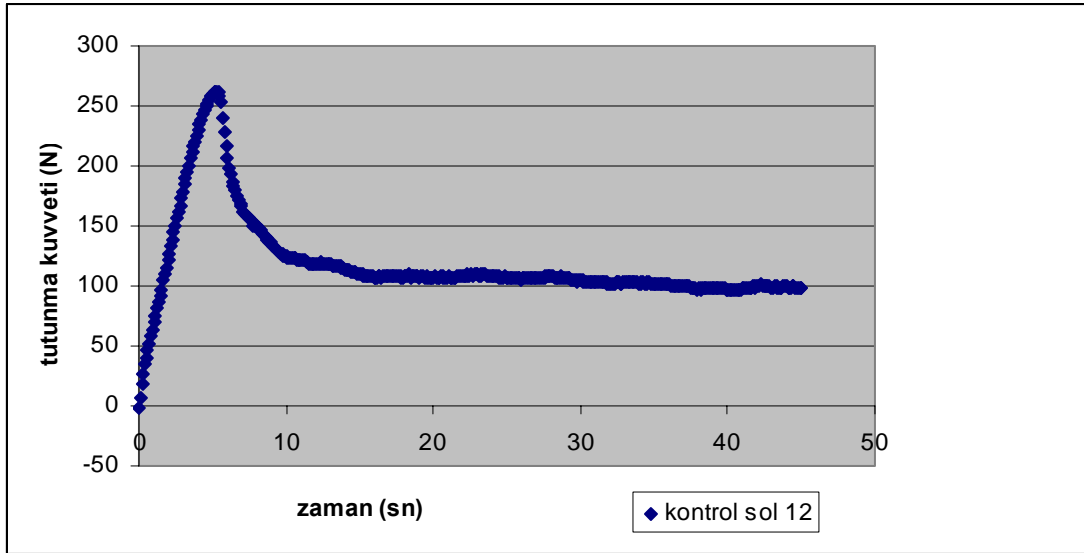
### III.E. BİYOMEKANİK İNCELEME

İç çapı 21mm, dış çapı 27mm, yüksekliği 25 mm olan silindirik su boruları hazırlatıldı. Örnekler, testometrik makine ile hepsi aynı ekseninde olacak şekilde akrilik çimento doldurulmuş su borularına gönderildi ve donduruldu. Femurun uzun eksenine paralel olacak şekilde dakikada 1 mm çekme hızıyla aksiyel çekme kuvveti uygulanarak tutunmanın en yüksek değerleri tespit edildi (Testometric M500-25kN; Testometric Co, Lancashire, UK) (Şekil 19).



Şekil 19: Biyomekanik deney için hazırlanan silindirler ve test cihazı.

Kontrol grubunun 3 numaralı tavşanın sol femurunda çekme testi sırasında anlamlı bir değer elde edilemediği için değerlendirmeye alınmadı.



Grafik 1: Kontrol grubunun ortalamaya en yakın örneğinin tutunma kuvveti-zaman eğrisi.

### III.F. HİSTOLOJİK İNCELEME

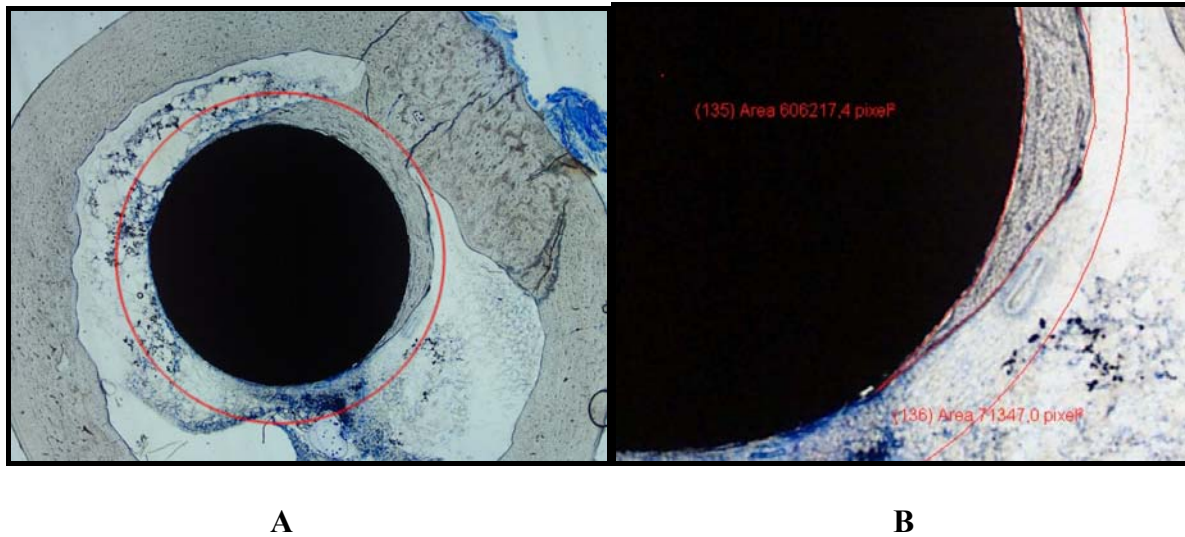
Femurların 1,5 cm'lik kısmı histolojik inceleme için %4 lük formaldehit içinde bekletildi. Örnekler etanol ile dehidrate edildi ve metil metakrilat bazlı reçine (Technovit 7200 VLC, Kulzer, Wehrheim, Germany) içine gömüldü. Dekalsifiye edilmemiş kemik ve implanttan Donath and Breuner'in [151] tarif ettiği metoda göre histolojik kesit alındı. Kesitler su soğutmalı elmas bıçak ile kemiğin uzun eksenine dik ve femur segmentinin

porksimalinden olacak şekilde alındı ve 40 µm kalınlığa kadar inceltildi. Her bloktan 1 kesit alındı ve toluidine mavisi ile boyandı. Çeşitli büyütmelelerde alınan görüntüler mikroskoba (Olympus BX 51) bağlı digital kamera (Olympus DP 20-SE, Tokyo, Japan) alınarak bilgisayara aktarıldı. Görüntü analiz programı (DP2-BSW Microscope Digital Camera Software) kullanılarak histolojik değerlendirmeler yapıldı.

### III.F.1. Kantitatif Histolojik Değerlendirme

#### III.F.1.a. Total Kemik Alanı

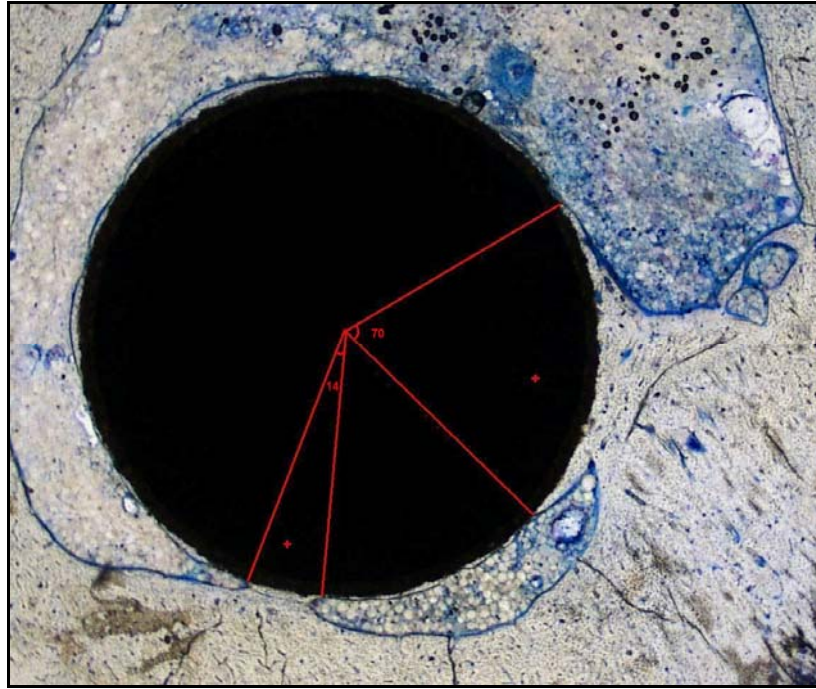
20 kat büyütme ile yapılan incelemede 1500 µm yarıçaplı implant üzerine HA kaplı olmayanlarda 1800 µm, HA kaplı olanlarda 1874,3 µm yarıçapında ortak merkezli bir daire çizildi. Çizilen bu dış çember ile implant arasında kalan boşluk her iki implant türü için de 3.108.600 µ<sup>2</sup> olarak hesaplandı. İki çember arasındaki boşluktaki kemik dokunun kapladığı alan DP2-BSW Microscope Digital Camera Programı'nın alan hesaplama özelliği kullanılarak bulundu (Şekil 20).



**Şekil 20: A,** İmplant çevresinden belli bir radial uzaklıkta çizilen çember (20 X büyütme). **B,** Alan hesabında kullanılan bilgisayar programında kemik doku sınırlarının bilgisayar üzerinde tıklanarak hesaplandığını gösteren 40X büyütme ışık mikroskobu görüntüsü.

### III.F.1.b. İmplantın Kemik ile Çevrelenme Oranı

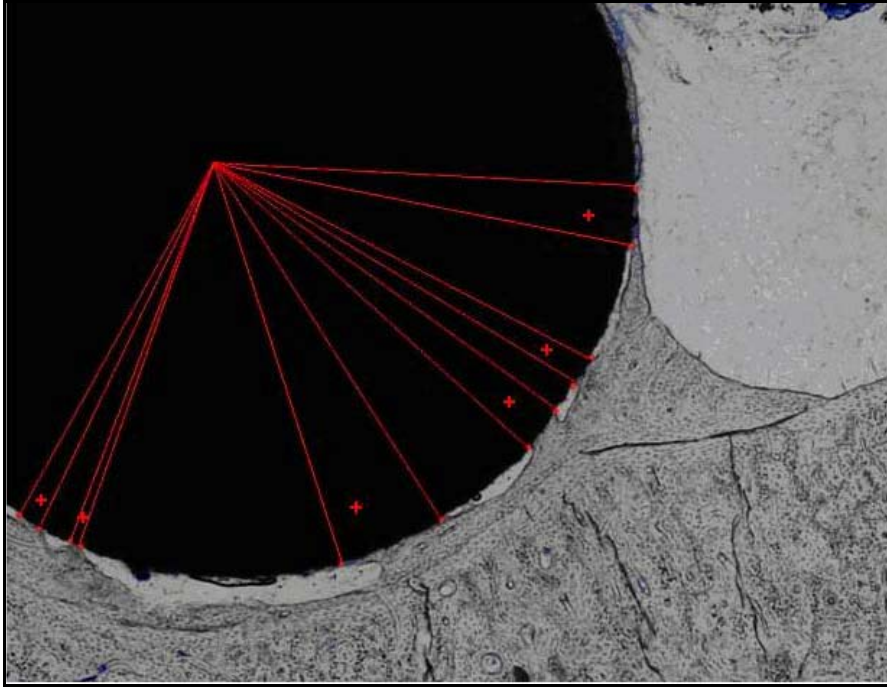
İmplantın çevresindeki kemik dokunun implantın kaçta kaçını çevrelediği yüzde olarak hesaplandı. İmplant merkezi, çember içinden geçen iki doğrunun orta noktalarından çıkılan dikmelerin kesişim noktası bulunarak belirlendi. Kemığın ilerlediği noktalar belirlenerek implant merkezinden o noktalara çizimler yapıldı ve oluşan açı hesaplandı. İmplant çevresinin yüzde kaçına kemiğin ilerlediğini hesaplamak için elde edilen sonuç 360 dereceye oranlandı (Şekil 21).



**Şekil 21:** Örnek değerlendirme. Celecoxib grubunun 3 numaralı tavşanın sağ femur implantının yapılan ölçümünde kemiğin ilerlediği noktalara çizilen doğruların oluşturduğu açıların toplamı 84 derece olarak ölçüldü. Bu değer 360 dereceye oranlandığında implant çevresinin % 23' ünün kemik ile çevrelendiği hesaplanmış olur.

### III.F.1.c. İmplantın Kemik Doku ile Temas Oranı

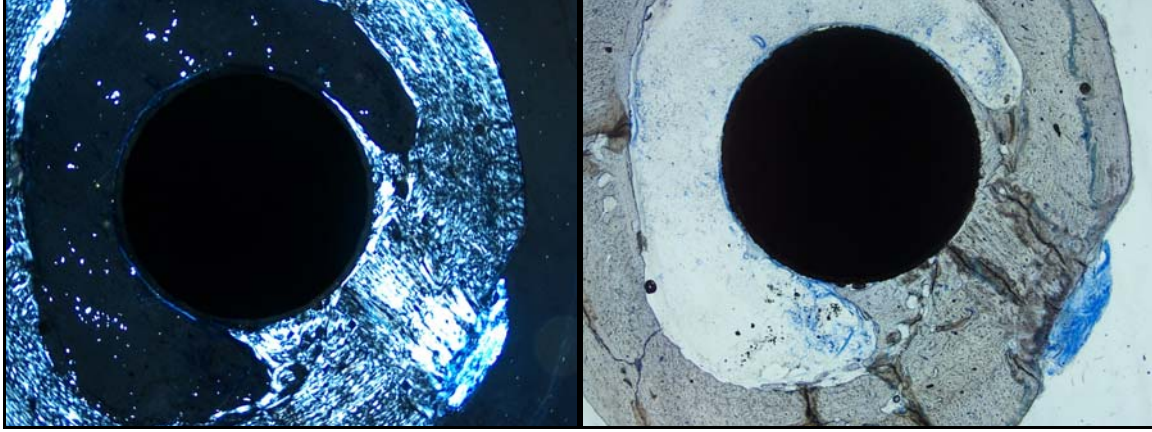
İmplantın kemik doku ile temasta olduğu uzunluğun implant çevresinin yüzde kaçı olduğu hesaplandı. Bu hesaplama için de kemik implant temasının olduğu kısımların implant merkeziyle yaptığı açılar toplandı ve 360 dereceyle oranlandı (Şekil 22).



**Şekil 22:** Örnek değerlendirme. Kontrol grubunun 9 numaralı tavşanının sol femur implantının kemik doku ile birebir temas halinde olduğu noktalar işaretlendi ve merkez noktası ile yaptığı açılar (+ ile gösterilen açılar) ölçülerek toplandı. Bu değer 360 derece ile orantılanarak implantın kemik doku ile temas oranı yüzde olarak bulundu. (Büyütme 20X)

### III.F.2. Kalitatif Histolojik Değerlendirme

İmplant çevresindeki kemik kalitesi, kemik implant arayüzü ve yabancı cisim reaksiyonu olup olmadığı incelendi (Şekil 23).



**Şekil 23:** Rölfle veren lameller kemik yapısının polarize ışık (solda) ve ışık (sağda) mikroskobu görüntüsü (20X büyütme).

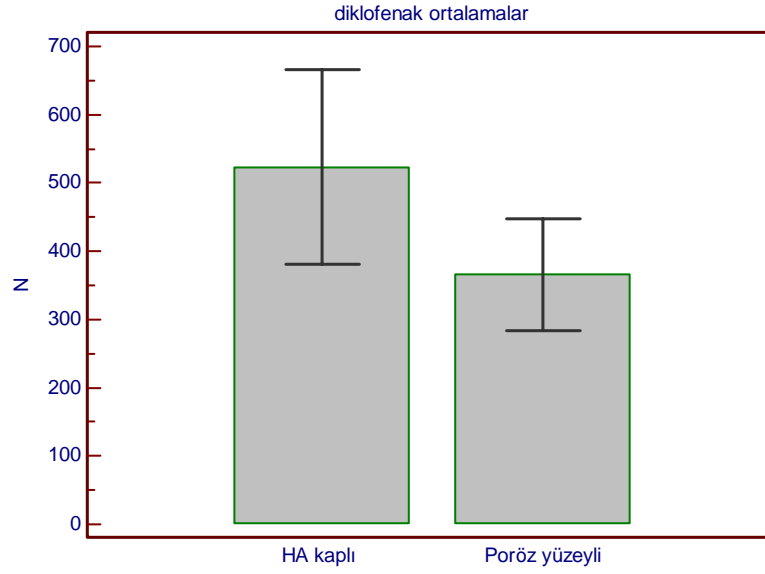
### III.G. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Değerlendirmeye alınan 61 örneğe ait sonuçların istatistik analizleri MedCalc istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Grupların kendi içinde HA kaplı sağ femur ile poröz yüzeyli sol femur implantları arasındaki değerlendirmelerde eşleştirilmiş T testi, gruplar arası değerlendirmelerde tek yönlü ANOVA testi ve parametreler arası uyumluluk değerlendirmelerinde korelasyon testi kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## IV. BULGULAR

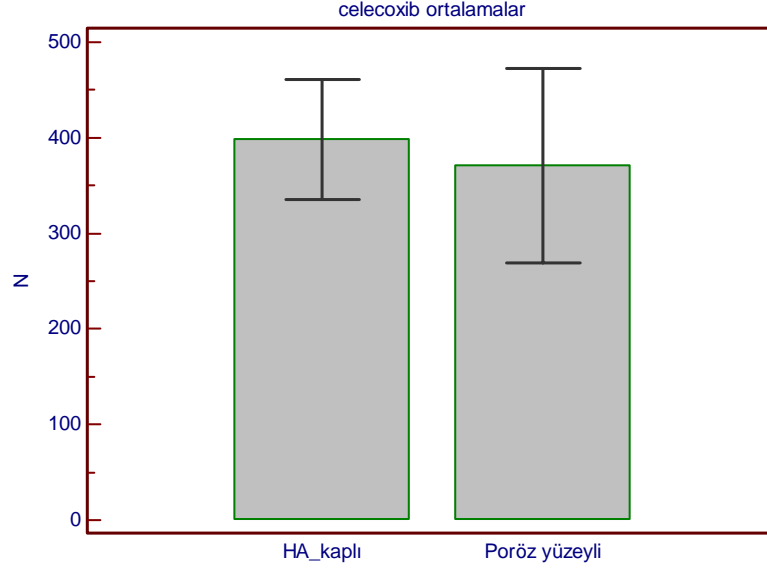
### IV.A. BİYOMEKANİK İNCELEME BULGULARI

Diklofenak grubunda HA kaplı sağ femur implantları (ortalama  $523 \pm 212$  N), poröz yüzeyli sol femur implantlarına göre (ortalama  $365 \pm 122$  N) anlamlı olarak daha fazla tutunma kuvvetine sahipti ( $p=0,0198$ ) (Grafik 2).



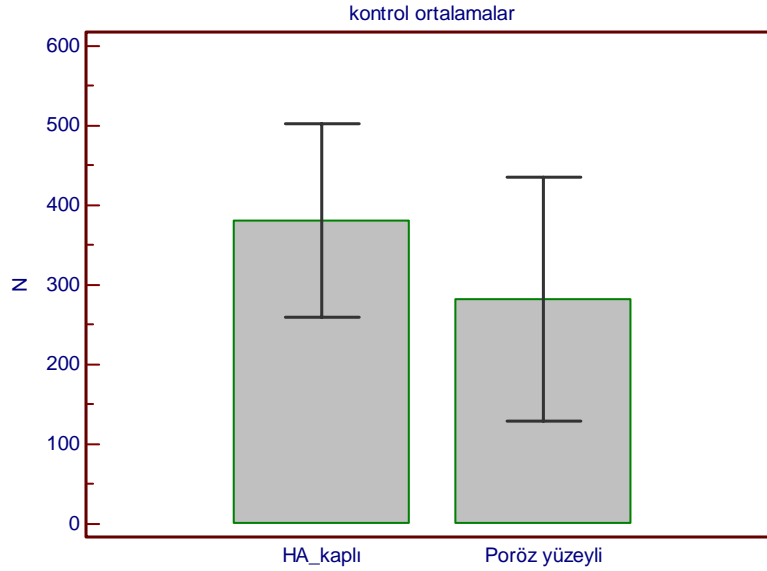
**Grafik 2:** Diklofenak grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

Celecoxib grubunda HA kaplı sağ femur implantlarının tutunma kuvveti (ortalama  $475 \pm 88$  N), poröz yüzeyli sol femur implantlarının tutunma kuvvetine göre (ortalama  $363 \pm 137$  N) daha fazla bir değere sahip olmasına rağmen bu fark anlamlı düzeyde değildi (Grafik 3).



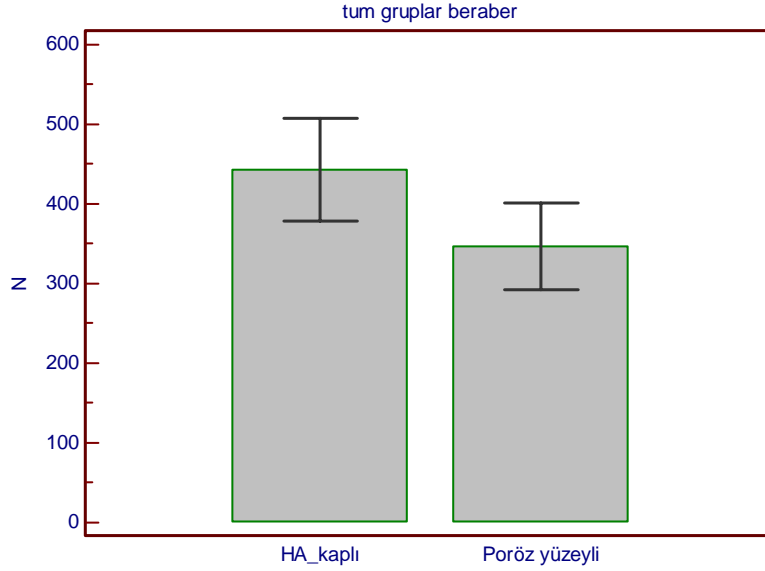
**Grafik 3:** Celecoxib grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

Kontrol grubunda da HA kaplı sağ femur implantları (ortalama  $381 \pm 132$  N), poröz yüzeyli sol femur implantlarına göre (ortalama  $282 \pm 165$  N) anlamlı olarak daha fazla tutunma kuvvetine sahipti ( $p=0,0496$ ) (Grafik 4).



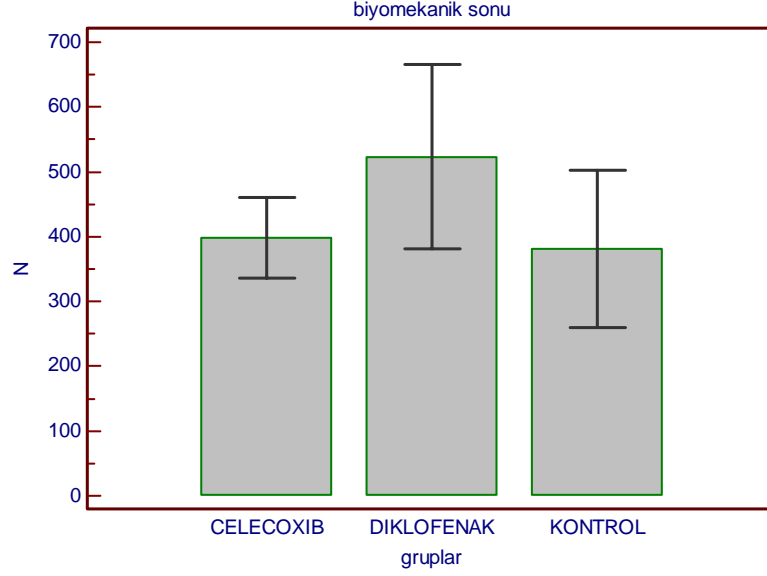
**Grafik 4:** Kontrol grubunun poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının karşılaştırması.

Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde, 27 tavşanın eşleştirilmiş karşılaştırmasında hidroksiapatit kaplı sağ femur implantları ( 27 örneğin ortalaması  $449\pm166$  N) poröz yüzeyli sol femur implantlarına göre (27 örneğin ortalaması  $350\pm142$  N) anlamlı olarak daha fazla tutunma kuvvetine sahipti ( $p=0,0057$ ) (Grafik 5).



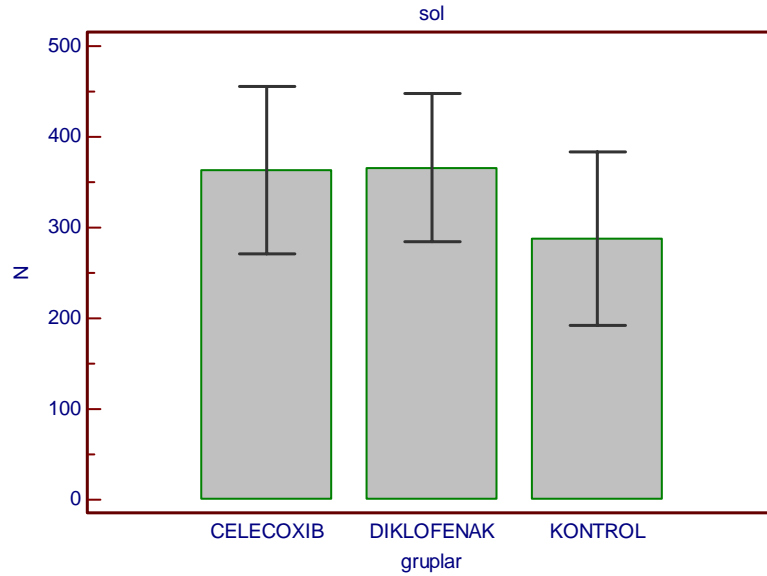
**Grafik 5:** Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde poröz (sol) ve HA (sağ) kaplı implantlarının biyomekanik sonuçlarının eşleştirilmiş karşılaştırılması.

HA kaplı sağ femur implantları tutunma kuvveti açısından gruplara göre incelendiğinde; gruplar diklofenak > celecoxib > kontrol (sırasıyla ortalama  $523\pm212$  N >  $475\pm88$  N >  $381\pm132$  N) şeklinde sıralanmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 6).



**Grafik 6:** HA kaplı sağ femur implantlarının biyomekanik sonuçlarının gruplara göre karşılaştırması.

Poröz yüzeyli sol femur implantları gruplara göre incelendiğinde; sıralama diklofenak > celecoxib > kontrol (sırasıyla ortalama  $365 \pm 122$  N >  $363 \pm 137$  N >  $282 \pm 165$  N) şeklinde olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 7) (Tablo 6).



**Grafik 7:** Poröz yüzeyli sol femur implantlarının biyomekanik sonuçlarının gruplara göre karşılaştırması.

**Tablo 6:** Grupların biyomekanik deneyde elde edilen ortalama değerleri.

| <b>Gruplar</b> | <b>HA kaplı yüzey ortalama yük (N)</b> | <b>Poröz yüzey ortalama yük (N)</b> |
|----------------|--|-------------------------------------|
| Diklofenak     | 523±212                                | 365±122                             |
| Celecoxib      | 475±88                                 | 363±137                             |
| Kontrol        | 381±132                                | 282±165                             |

Örneklerin biyomekanik sonuçlarının histolojik inceleme parametreleri ile uyumluluğu korelasyon testi ile incelendi. Parametreler arasındaki ilişki hem alt gruplarda ayrı ayrı ve hemde tüm gruplar bir araya getirilerek eşleştirilmiş korelasyon testi ile incelendi. Anlamlı sonuçlar aşağıda belirtildi.

Her üç grubun HA kaplı olan ve olmayan implantlarının biyomekanik sonuçları ve histolojik sonuçları alt alta yazıldığında, biyomekanik sonuçlar ile total kemik alanı sonuçları arasında pozitif yönde (kemik alanı değeri büyük olan implantların biyomekanik değerinin de büyük olarak bulunması ) anlamlı bir korelasyon olduğunu görüldü ( $p=0,0293$ ).

Diklofenak grubundaki HA kaplı olan ve olmayan implantlar beraber değerlendirildiğinde biyomekanik sonuçlar ile total kemik alanı sonuçları arasındaki korelasyonun anlamlı olduğu izlendi ( $p=0,0314$ ).

Tüm grupların poröz yüzeyli implantları beraber değerlendirildiğinde biyomekanik sonuçlar ile implant çevresi yeni kemik yüzdesi sonuçları arasında korelasyonun anlamlı olduğu izlendi ( $p=0,0390$ ).

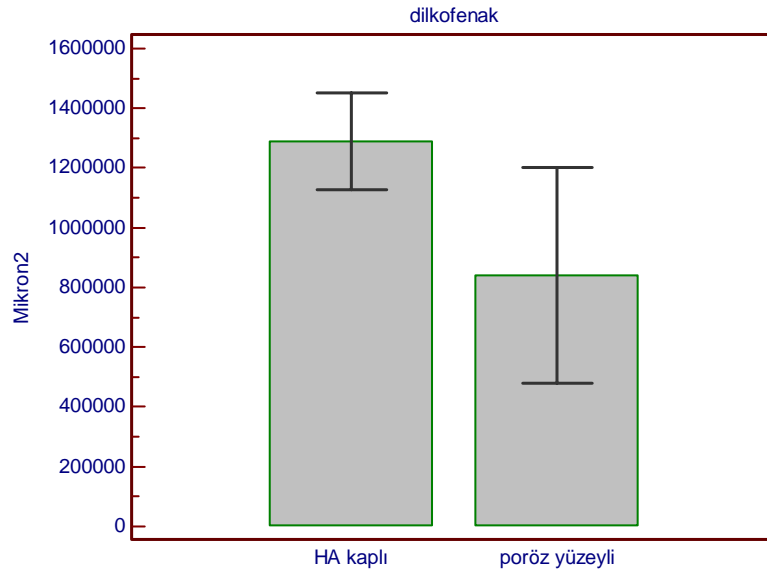
Tüm grupların HA kaplı implantları beraber değerlendirildiğinde ve voltaren grubunun HA kaplı implantlarında biyomekanik sonuçlar ile implant çevresi temaslı yeni kemik yüzdesi sonuçları arasında korelasyon olduğu izlendi. ( $p=0,0236$ )

## IV.B. HİSTOLOJİK İNCELEME BULGULARI

### IV.B.1. Kantitatif Histolojik Değerlendirme

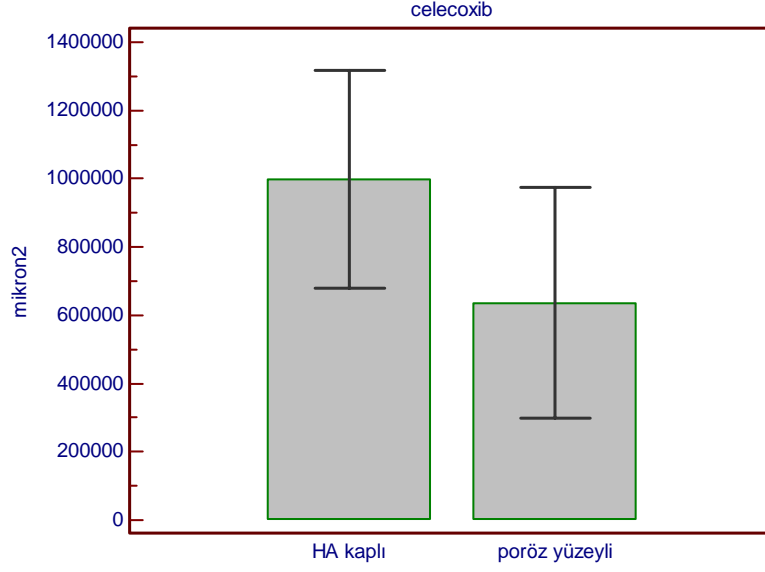
#### IV.B.1.a.Total Kemik Alanı Sonuçları

Diklofenak grubunda total kemik alanı incelemesinde hidroksiapatit kaplı sağ femur implantlarının (ortalama  $1.289.818 \pm 225.757 \mu\text{m}^2$ ), poröz yüzeyle sol femur implantlarına göre (ortalama  $839.252 \pm 505.192 \mu\text{m}^2$ ) anlamlı olarak daha fazla implant çevresi yeni kemik alanına sahipti ( $p=0,0191$ ) (Grafik 8).



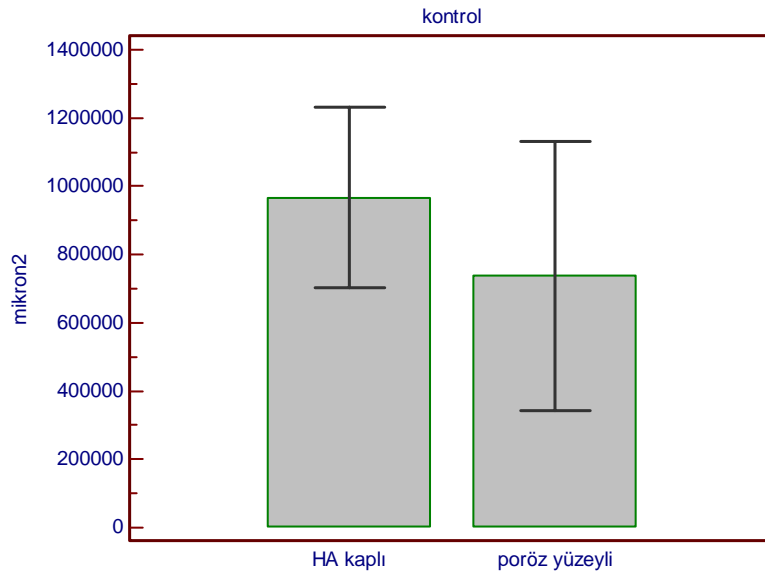
**Grafik 8:** Diklofenak grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyle (sol) implantların total kemik alanları değerlerinin karşılaştırılması.

Celecoxib grubunda total kemik alanı incelemesinde hidroksiapatit kaplı sağ femur implantları (ortalama  $997.767 \pm 473.743 \mu\text{m}^2$ ), poröz yüzeyle sol femur implantlarına göre (ortalama  $635.556 \pm 502.863 \mu\text{m}^2$ ) anlamlı olarak daha fazla implant çevresi yeni kemik alanına sahipti ( $p=0,0370$ ) (Grafik 9).



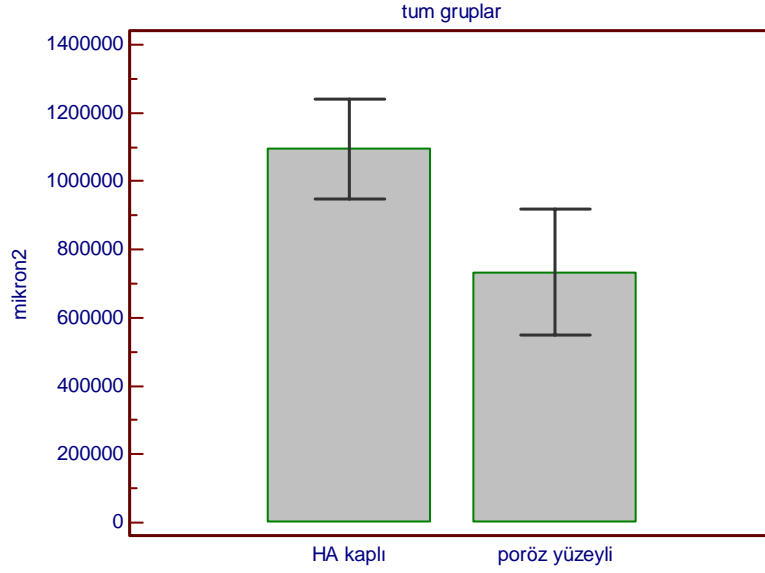
**Grafik 9:** Celecoxib grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantlarının total kemik alanlarının karşılaştırılması.

Kontrol grubunda da total kemik alanı incelemesinde hidroksiapatit kaplı sağ femur implantları (ortalama  $966.976 \pm 286.470 \mu\text{m}^2$ ), poröz yüzeyli sol femur implantlarına göre (ortalama  $737.503 \pm 425.677 \mu\text{m}^2$ ) daha fazla implant çevresi yeni kemik alanına sahip olmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark bulunamadı (Grafik 10).

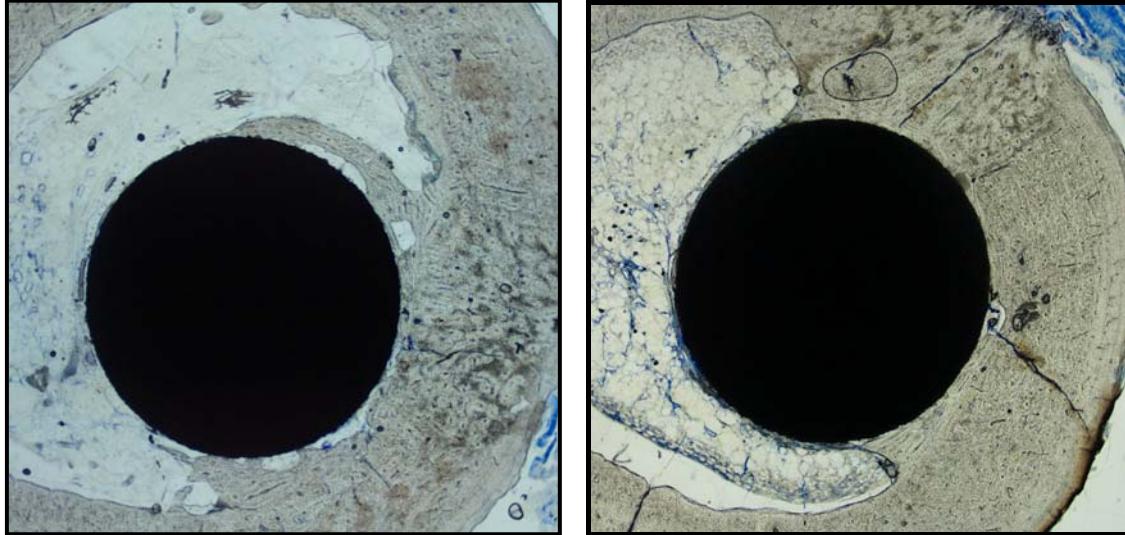


**Grafik 10:** Kontrol grubunun HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantlarının total kemik alanlarının karşılaştırılması.

Tüm hidroksiapatit kaplı implantlar beraber değerlendirildiğinde (27 örneğin ortalaması  $1.108.576 \pm 374.226 \mu\text{m}^2$ ); eşleştirilmiş olarak tüm poröz kaplı implantlara göre (27 örneğin ortalaması  $751,240 \pm 476,372 \mu\text{m}^2$ ) anlamlı olarak daha fazla implant çevresi yeni kemik alanına sahipti ( $p=0,0005$ ) (Grafik 11) (Şekil 24).



**Grafik 11:** Tüm grupların HA kaplı (sağ) ve poröz yüzeyli (sol) implantların total kemik alanlarının karşılaştırılması.

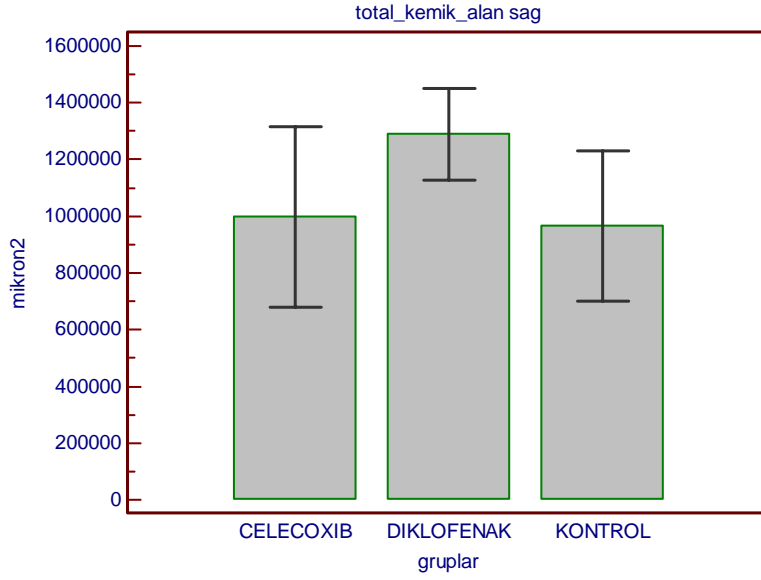


A: Poröz yüzeyli

B: HA kaplı

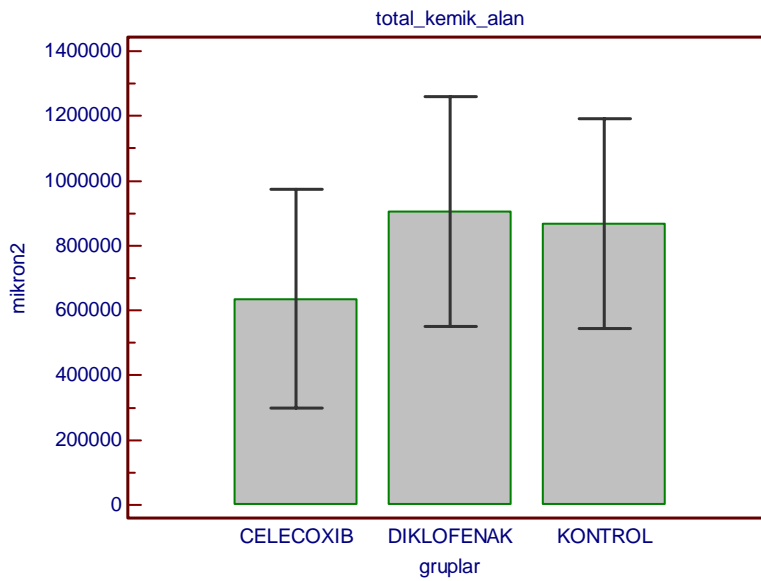
**Şekil 24:** Celecoxib grubunun 10. tavşanından alınmış kesitlerde HA kaplı implantta belirgin yeni kemik oluşumu izlenmektedir. **A**, poröz yüzey, **B**, HA kaplı yüzey (20X büyütme).

HA kaplı sağ femur implantları gruplara göre incelendiğinde; total kemik alanı açısından diklofenak > celecoxib > kontrol (ortalamalar sırasıyla 1.289.818 > 1.026.453 > 966.976  $\mu\text{m}^2$ ) şeklinde sıralanmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark yoktu (Grafik 12).



**Grafik 12:** HA kaplı sağ femur implantlarının total kemik alanı sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.

Poröz yüzeyli sol femur implantları gruplara göre incelendiğinde; total kemik alanı açısından diklofenak > kontrol > celecoxib (ortalamalar sırasıyla 906.124 > 867.136 > 635.556  $\mu\text{m}^2$ ) şeklinde sıralanmasına rağmen aralarında anlamlı bir fark yoktu (Grafik 13) (Tablo 7).



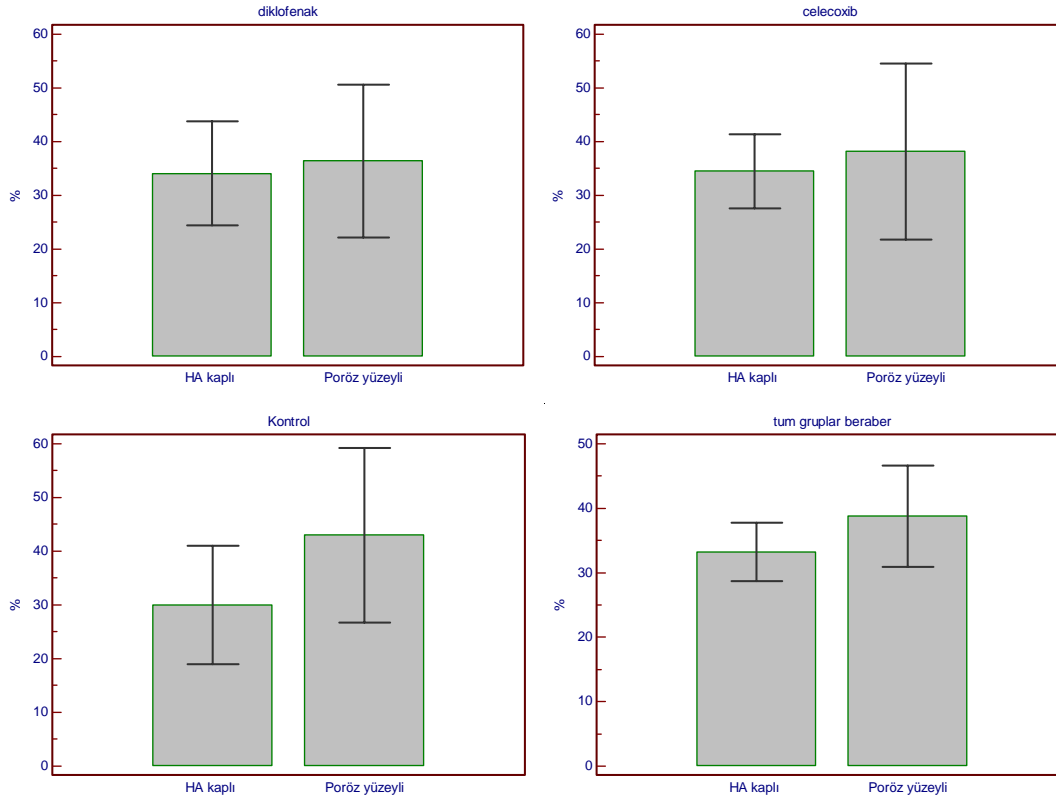
**Grafik 13:** Poröz yüzeyli sol femur implantlarının total kemik alanı sonuçlarının gruplara göre karşılaştırılması.

**Tablo 7:** İmplant çevresindeki yeni kemik doku alanı incelemesinde grupların ortalama değerleri.

| <i>Gruplar</i>    | <i>HA kaplı implantlar ortalama (<math>\mu\text{m}^2</math>)</i> | <i>Poröz yüzeyli implantlar ortalama (<math>\mu\text{m}^2</math>)</i> |
|-------------------|--|---|
| <b>Diklofenak</b> | 1.289.818±225.757  | 839.252±505.192   |
| <b>Celecoxib</b>  | 997.767±473.743  | 635.556±502.863   |
| <b>Kontrol</b>    | 966.976±286.470  | 737.503±425.677   |

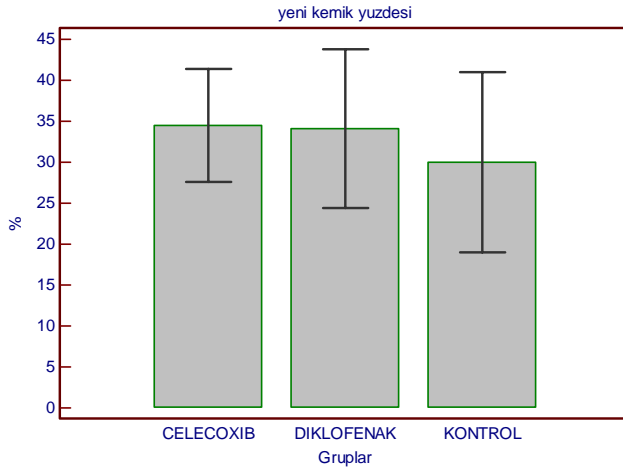
#### IV.B.1.b.İmplantın Kemik İle Çevrelenme Oranı Sonuçları

Diklofenak (ortalama sağ %34,1 & sol %36,4), celecoxib (ortalama sağ %34,5 & sol %38,2), kontrol (ortalama sağ %30 & sol %43) gruplarında ve tüm gruplar beraber değerlendirildiğinde (ortalama sağ %33,2 & sol %38,8) hidroksiapatit kaplı sağ femur implantları ile poröz yüzeyli sol femur implantları arasında implant yüzeyini çevreleyen kemik doku yüzdeleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi.



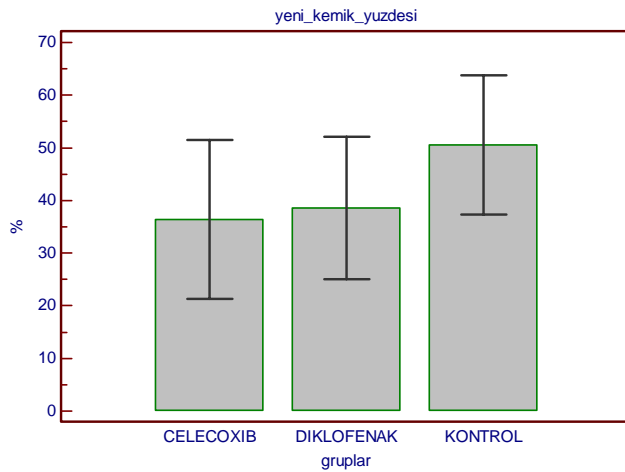
**Grafik 14:** Her grupta ve tüm grupların beraber değerlendirildiği grupta, HA kaplı ve poröz yüzeyli implantların implant çevresi kemik doku yüzdesi sonuçları.

Hidroksiapatit kaplı sağ femur implantları gruplara göre implant yüzeyini çevreleyen kemik doku yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Sıralama celecoxib > diklofenak > kontrol (ortalamalar sırasıyla %34,5 > %34,1 > %30) şeklindeydi.



**Grafik 15:** İmplant çevresi kemik doku yüzdesi parametresinde HA kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

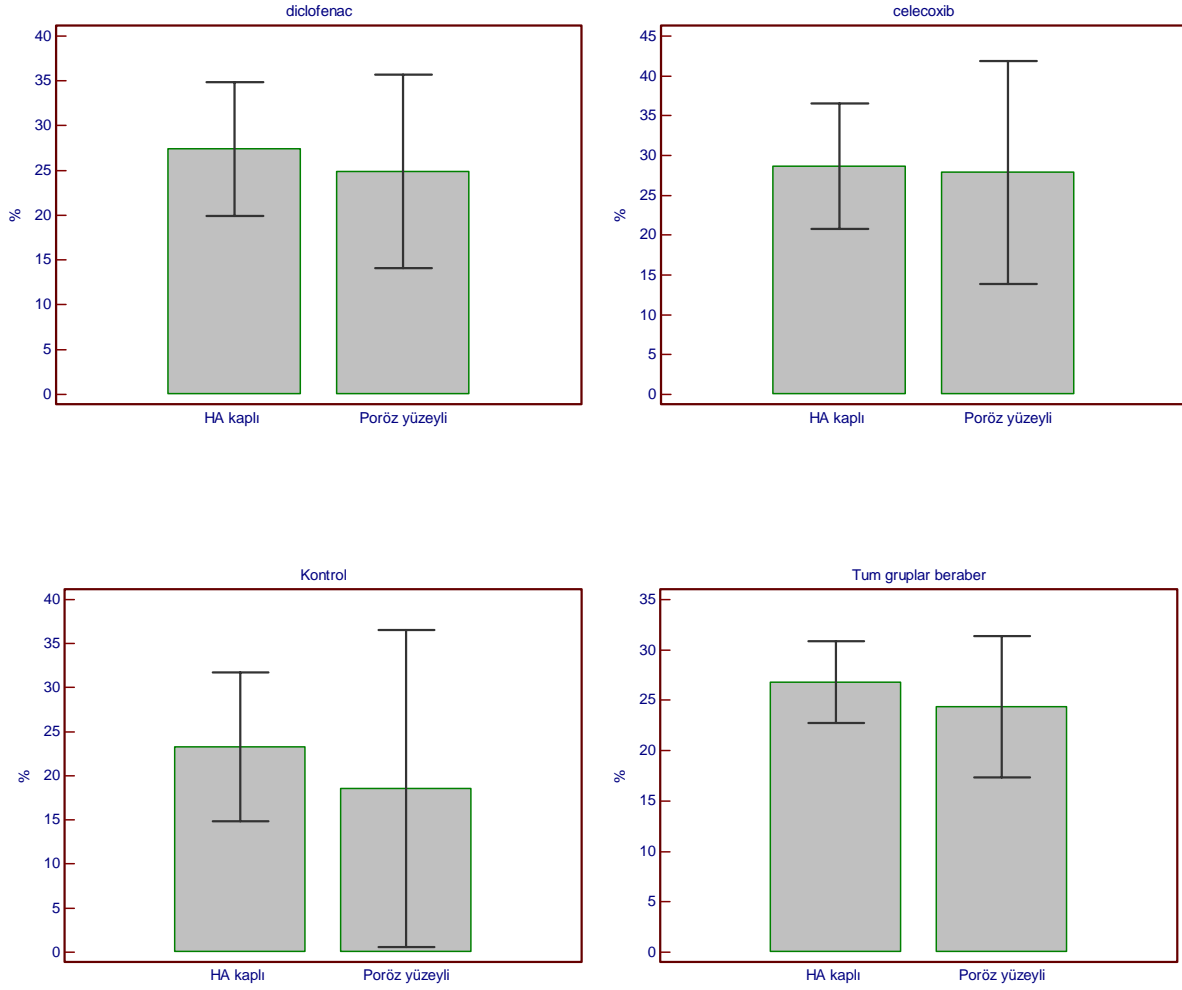
Poröz yüzeyli sol femur implantları alt gruplara arasında implant yüzeyini çevreleyen kemik doku yüzdeleri açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Sıralama kontrol > diklofenak > celecoxib (ortalamalar sırasıyla %50,6 > %38,5 > %36,4) şeklindeydi.



**Grafik 16:** İmplant çevresi kemik doku yüzdesi parametresinde poröz yüzeyli implantların gruplara göre karşılaştırılması.

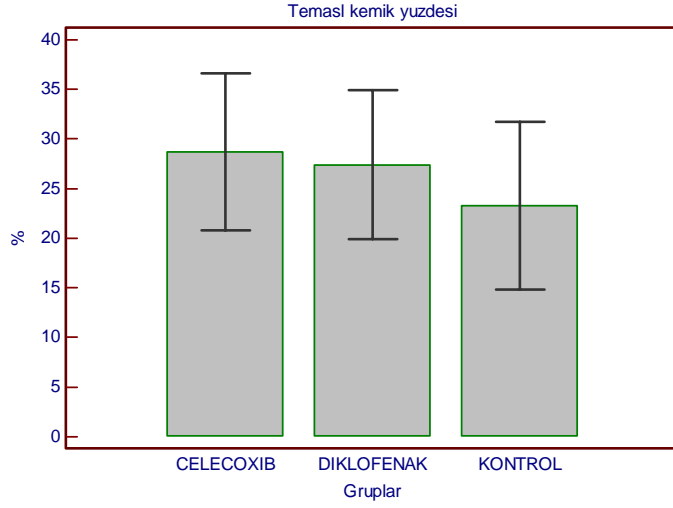
#### IV.B.1.c. İmplantın Kemik Doku ile Temas Oranı Sonuçları

Diklofenak (ortalama sağ %27,4 & sol %24,9), celecoxib (ortalama sağ %28,7 & sol %27,9), kontrol (ortalama sağ %23,3 & sol %18,6) ve tüm gruplar beraber değerlendirildiğinde (ortalama sağ %26,8 & sol %24,4) hidroksiapatit kaplı ve poröz yüzeyli implantların çevresindeki temaslı kemik doku yüzdeleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi.



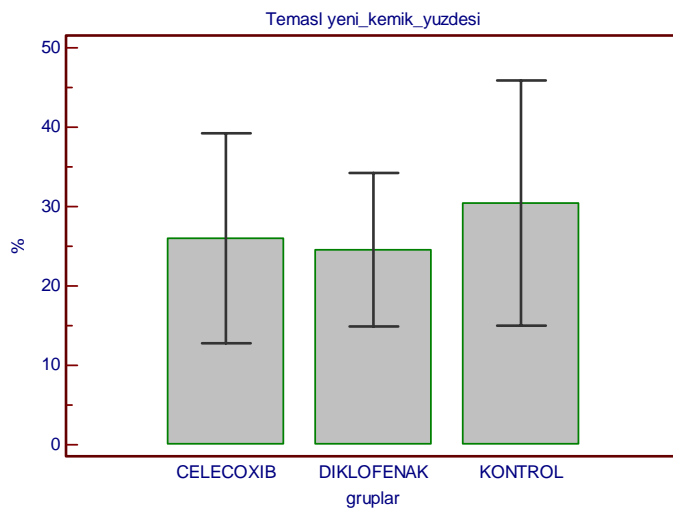
**Grafik 17:** Sırasıyla diklofenak, celecoxib, kontrol ve tüm grupların bereber değerlendirildiği grupların implant çevresi temaslı kemik doku yüzdesi sonuçları.

Hidroksiapatit kaplı sağ femur implantların çevresindeki temaslı kemik doku yüzdeleri, gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Sıralama celecoxib > diklofenak > kontrol (ortalamalar sırasıyla %28,7 > %27,4 > %23,3) şeklindeydi.



**Grafik 18:** Temaslı kemik yüzdesi parametresinde HA kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

Poröz yüzeyli sol femur implantların çevresindeki temaslı kemik doku yüzdeleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmedi. Sıralama kontrol > celecoxib > diklofenak (ortalamalar sırasıyla %30,4 > %26 > %24,5) şeklindeydi (Tablo 8).



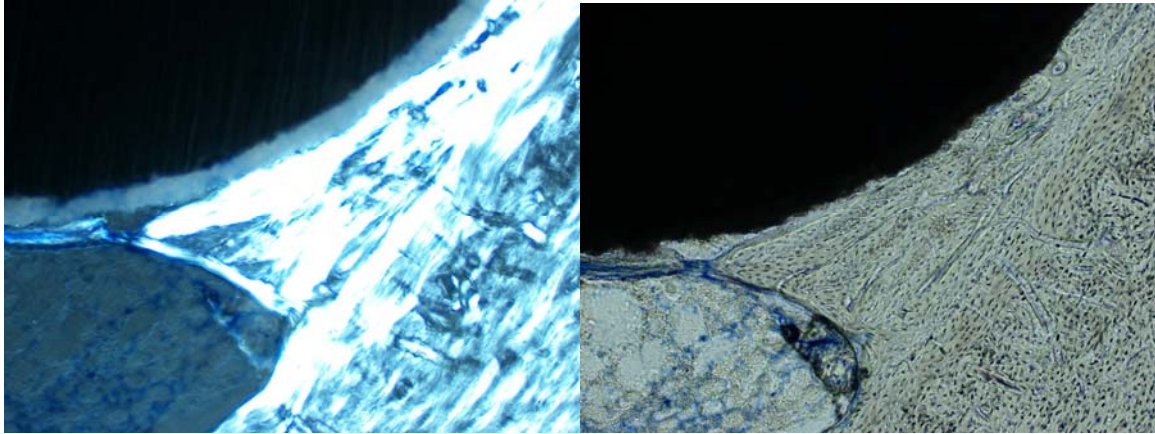
**Grafik 19:** Temaslı kemik yüzdesi parametresinde poröz kaplı implantların gruplara göre karşılaştırılması.

**Tablo 8:** İmplant çevresi total kemik yüzdesi ve temaslı total kemik yüzdesi değerleri.

| <i>Gruplar</i>    | <i>Total kemik yüzdesi (%)</i> |                      | <i>Temaslı total kemik yüzdesi (%)</i> |                      |
|-------------------|--------------------------------|----------------------|--|----------------------|
|                   | <i>HA kaplı</i>                | <i>Poröz yüzeyli</i> | <i>HA kaplı</i>                        | <i>Poröz yüzeyli</i> |
| <i>Diclofenak</i> | 34,1±13,5                      | 36,4±19,9            | 27,4±10,5                              | 24,9±15,1            |
| <i>Celecoxib</i>  | 34,5±9,6                       | 38,2±22,9            | 28,7±11                                | 27,9±19,6            |
| <i>Kontrol</i>    | 30 ±11,9                       | 43±17,6              | 23,3±9,1                               | 18,6±19,5            |

#### **IV.B.2. Kalitatif Histolojik Değerlendirme Sonuçları**

2 ay bekleme süresinde göz önüne alındığında tüm implantların etrafında lamellar kemik dokusu izlendi. Medulla ve kemik implant yüzeyinde herhangi bir yabancı cisim reaksiyonuna rastlanmadı (Şekil 25).

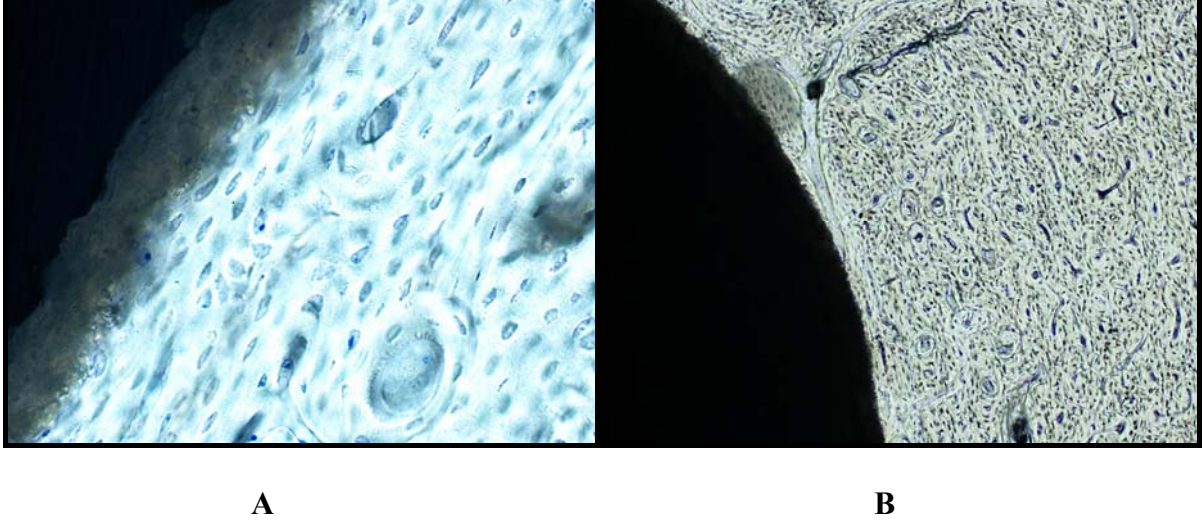


**A**

**B**

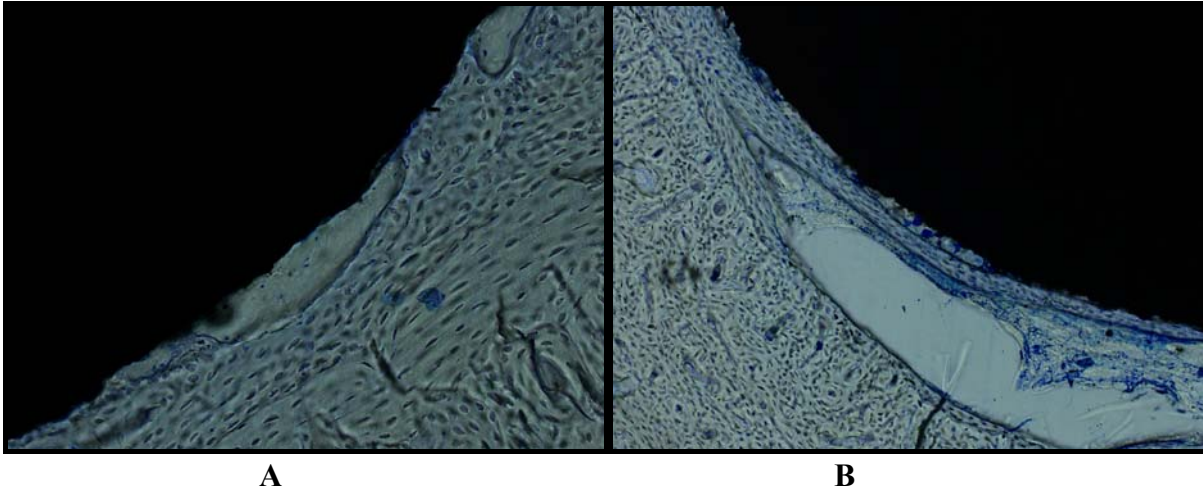
**Şekil 25:** Kemik implant teması ve implant çevresinde oluşan lameller kemik dokusu. **A**, polarize ışık altındaki görüntüsü **B**, aynı örneğin ışık mikroskopundaki görüntüsü (100X büyütme).

Kemik implant temasının olduğu alanlarda implant ile kemiğin tam olarak bütünleştii izlendi (Şekil 26).



**Şekil 26:** Kemik implant teması. A, HA kaplama ve kemik tutunumu izlenmekte (400 X büyütme). B, Aynı örneğin 100 X büyütmesi.

Kemiğin ilerlediği alanlarda ise yine lameller kemik izlenirken ilerleyen kısımda kemik implant temasının olmadığı örneklerde implant ve ilerleyen kemik arasında fibröz doku izlendi (Şekil 27).



**Şekil 27:** Kemik implant temasının tam olmadığı alanlarda oluşan fibröz doku örnekleri. A, 200 X büyütme. B, 100 X büyütme.

Bulgular topluca değerlendirildiğinde; HA kaplı ve poröz yüzeyli implantlarda incelenen 4 parametrede de gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 9).

**Tablo 9:** Değerlendirme parametrelerinin toplu olarak gösterildiği grupların karşılaştırılması. D: Diklofenak grubu, C: Celecoxib grubu, K: Kontrol grubu, (-): gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yok.

|                                | <i>Biyomekanik inceleme</i> | <i>Total kemik alanı</i> | <i>İmplant çevresi yeni kemik yüzdesi</i> | <i>İmplant çevresi temaslı yeni kemik yüzdesi</i> |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|---|
| <i>HA kaplı sağ femur</i>      | D>C>K<br>(-)                | D>C>K<br>(-)             | C>D>K<br>(-)                              | C >D>K<br>(-)                                     |
| <i>Poröz yüzeyli sol femur</i> | D>C>K<br>(-)                | D>K>C<br>(-)             | K>D>C<br>(-)                              | K>C>D<br>(-)                                      |

HA kaplı implantlar ile poröz yüzeyli implantlar, gruplar kendi içlerinde ve tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde; biomekanik inceleme ve total kemik alanı parametrelerinde HA kaplı implantların daha iyi tutunma kuvveti ve kemik alanı oluşturduğu izlendi. İmplantın kemik ile çevrenme yüzdesi parametresinde ve implantın kemik doku ile temas yüzdesi parametresinde poröz ve HA kaplı implantlar arasında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).

**Tablo 10:** Grupların kendi içlerinde değerlendirildiğinde ve tüm HA kaplı ve poröz yüzeyli implantlar beraber değerlendirildiğinde HA kaplı ve poröz yüzeyli implantların değerlendirilen parametrelere göre karşılaştırılması. (+): istatistiksel olarak anlamlı fark var, (-): istatistiksel olarak anlamlı fark yok.

|   | <i>Diklofenak</i> | <i>celecoxib</i> | <i>Kontrol</i>  | <i>Tüm gruplar beraber</i> |
|---|-------------------|------------------|-----------------|----------------------------|
| <i>Biyomekanik inceleme</i>                   | HA>Poröz<br>(+)   | HA>Poröz<br>(-)  | HA>Poröz<br>(+) | HA>Poröz<br>(+)            |
| <i>Total kemik alanı</i>                      | HA>Poröz<br>(+)   | HA>Poröz<br>(+)  | HA>Poröz<br>(-) | HA>Poröz<br>(+)            |
| <i>İmplantın kemik ile çevrenme yüzdesi</i>   | Poröz>HA<br>(-)   | Poröz>HA<br>(-)  | Poröz>HA<br>(-) | Poröz>HA<br>(-)            |
| <i>İmplantın kemik doku ile temas yüzdesi</i> | HA>Poröz<br>(-)   | HA>Poröz<br>(-)  | HA>Poröz<br>(-) | HA>Poröz<br>(-)            |

## V. TARTIŞMA ve SONUÇ

Ortopedik cerrahide protez ömrünün uzaması için protez ile kemik arasındaki osteointegrasyon artırılmaya çalışılmaktadır. Kemik implant tutunumuna etkiyen faktörler de dikkatle incelenmektedir. HA kaplamalar biyolojik bir bağlanma sağlayabilmek için geliştirilmiş ajanlardır. Günümüzde NSAİİ'lar travma sonrası, artroz, cerrahi sonrası gibi ağrılı durumlarda çeşitli sebeplerle reçete edilmektedir. Çalışmamızda "HA kaplama ve NSAİİ'ların kemik tutunumu üzerindeki etkileri nelerdir?" sorusuna cevap aramaya çalıştık.

Yapılmış olan çalışmalarda NSAİİ kullanımının süresi, dozu, iyileşme sürecinin hangi döneminde kullanıldığı, kemik implant tutunumuna etkileri tartışılmıştır. Çalışmamızda 8 haftalık izlem süresince ilaçlar günlük olarak verilmeye devam edilmiş ve NSAİİ ilaçların uzun dönem aralıksız kullanımının osteointegrasyon üzerine etkileri incelenmiştir.

Çalışmamızda kullanılan NSAİİ'ların dozları celecoxib için 3 mg/kg/gün, diklofenak için 5 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir. Bu dozların belirlenmesinde insan için önerilen kilogram başına düşen günlük dozlar dikkate alınmıştır. İlaçların farmakokinetiği canlıdan canlıya değişmekle birlikte, kullanılan ilaçların tavşan dozları ile ilgili bir bilgiye rastlanılmamıştır. Ayrıca kemik metabolizması üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda bizim çalışmamızdakine benzer şekilde celecoxib için [109, 111, 115, 117, 130, 147] yaklaşık 3 mg/kg/gün dozu ve diklofenak için 5 mg/kg/gün dozu [98, 111, 116] kullanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda [25, 26] altı hafta sonunda press-fit bir implantta osteointegrasyonun büyük ölçüde tamamlandığı vurgulanmaktadır. 8 hafta izlem süresi olan çalışmamızda bu süre osteointegrasyon için yeterli görülmüş ve yapılan histolojik kestlerde de oluşan yeni kemiklerin tüm gruplarda lameller kemik özelliğinde olduğu görülmüştür.

Birçok yayında kumlama yöntemiyle kemik implant tutunumu sağlanabildiği gösterilmiştir [13-15, 82]. Kumlama yöntemiyle pürüzlendirilmiş implantların kullanıldığı

çalışmamızda bu implantlarla da osteointegrasyonun sağlandığı görülmüştür. Titanyum implant üzerine kumlama ve HA kaplama işlemleri standartlara uygun olarak yapılmıştır

Çalışmamızda implant intramedullar olarak yerleştirilmiştir. Yapılan benzer deneysel çalışmalarda da intramedullar yerleştirilen implantlar tercih edilmiştir [12-14]. Yüzey etkileşimini izole edebilmek için yük almayan bir sistem oluşturulmuştur. Düz protez tasarımlarına benzer şekilde femur proksimal için 3 mm çapında 55 mm uzunluğunda silindirik, solid, özel yapım bir implant tasarlanmıştır. Diğer bazı çalışmalarda transkortikal model kullanarak kemik implant tutunumu incelenmiştir. Transkortikal modelde klinik uygulamalarda yerleştirilen intramedullar implant çevresinde olduğu gibi kompleks bir çevre olmadığını düşünmemekteyiz. Bu nedenle intramedullar metod tercih edilmiştir.

İmplantlar femura antegrat olarak gönderilmiştir. Tavşanda femur proksimalinin anterior eğimi dikkate alındığında implantın press-fit oturduğu söylenebilir. Kesitlerde de izlenildiği gibi, implant femur iç korteksi ile kesitin alındığı seviyede temas halindedir.

Histolojik kesitler, inceleme için hazırlanan 1,5 cm'lik blokların proksimal uçlarından alınarak her örnek için standardize edilmiştir. Seri kesitler mevcut imkanlarla alınamadığından histomorfometrik inceleme yapılamamıştır. Alınan tek kesitin standart olması ve örnek sayısının yeterli olduğu dikkate alındığında değerlendirmelerin güvenilirliğini sağladığımıza inanmaktayız.

Değerlendirme parametresi olarak deneyimizde biyomekanik ve histolojik parametreler incelenmiştir. Total kemik alanı sonuçları ile biyomekanik sonuçların korele olduğu görülmüştür. Osteointegrasyon araştırmalarında genellikle kemik ve implantın kemiğe zarar verilmeden kesilebildiği bir yöntemle incelenmesi gerekmektedir. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde dekalsifiye edilmemiş kemik ve implant beraber kesilerek 40 µm kalınlığa kadar inceltilmiştir.

Tavşanların ilaç dozları, süreleri ve sakrifikasyon zamanları değiştirilerek bu parametrelerin osteointegrasyon üzerine etkisi belirlenebilirdi. Çalışmamızda 8 hafta sürekli ilaç kullanımıyla NSAİİ'lerin osteointegrasyon üzerine etkisi uzun dönem kullanım açısından değerlendirilmek istendi. Bizim çalışmamızda uzun süreli ve aralıksız kullanılmasına rağmen NSAİİ'lerin osteointegrasyon üzerine olumsuz bir etkisi gösterilemedi.

Çalışmamızda HA kaplamanın osteointegrasyon üzerine etkisi, tavşanın sağ femuruna HA kaplı, sol femuruna da HA kaplı olmayan implantlar koyularak kontrollu bir deneysel çalışmayla gösterilmiştir. HA kaplı implantların biyomekanik olarak daha iyi tutunma kuvveti sağladığı ve implant çevresinde daha fazla yeni kemik alanı meydana getirdiği izlenmiştir. Histolojik incelemelerde kemiğin implant üzerine ilerlediği görülmektedir. Alınan kesitlerde implant çevresinin yüzde kaçının kemik ile çevrelendiği ve yüzde kaçının implantla direkt temas halinde olduğu hesaplanmıştır. İmplant çevresi yeni kemik yüzdesi ve implant çevresi temaslı kemik yüzdesi parametrelerinde poröz ve HA kaplı implantlar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. HA kaplamalar osteokondüktif bir ajan olarak implant yüzeylerinde kullanılmaktadır, osteoindüktif bir etkisi yoktur. Çalışmamızda implant üzerine kemik ilerlemesine ve bu ilerleyen kemiğin implant ile birebir temasına, HA kaplamanın olumlu bir etkisi olmadığı izlenmiştir. Bu sonuçların implantın yerleştirildiği andaki kemik ile anatomik komşuluğuyla ilişkili olduğunu ve HA kaplamanın osteoindüktif değil, osteokondüktif bir ajan olma özelliğiyle bağlantılı olduğunu düşünmekteyiz.

Deneysel çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde HA kaplamanın poröz yüzeylere olan üstünlükleri ve boşluk doldurmada sağladığı olumlu etki gösterilmiştir [49, 51-56]. Klinik çalışmalarda ise HA kaplı femoral komponentlerin orta ve uzun dönemde benzer takip sürelerinde poröz kaplı stemler ile eşit veya daha iyi klinik sonuçlar verdiğini görmekteyiz (Tablo 3). Goosen ve ark. [72] 2009 yılında yayınladıkları, 8 randomize

kontrollü çalışmayı inceleyen derlemede, klinik ve radyolojik olarak HA kaplamanın poröz yüzeylerle karşılaştırıldığında bir faydasının olmadığını göstermişlerdir (Tablo 4).

Çalışmamızda NSAİİ'lerin osteointegrasyon üzerine etkisi celecoxib, diklofenak, ve kontrol grupları üzerinden incelenmiştir. Gruplar karşılaştırıldığında HA kaplı implantlarda ve poröz yüzeyli implantlarda incelenen 4 parametrede de gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

Yapılan birçok temel bilim araştırılmasıyla kemik metabolizmasında prostaglandinin ve COX enziminin önemi gösterilmeye çalışılmıştır. Örneğin, PGE<sub>2</sub> sistemik veya lokal olarak iskelete verildiğinde kemik formasyonunu, kemik kitlesini ve kemik kuvvetini belirgin olarak artırıcı yönde indüklediği [99-101], endojen PGE<sub>2</sub>'nin kırık sonrası lokal olarak arttığı [102], PGE<sub>2</sub> üretiminin inhibisyonu kemik iyileşmesine engel olduğu [103-105] gösterilmiştir. EP4 reseptör defektli, COX-1 ve COX-2 gen defektli transgenik fareler üzerinde yapılan deneylerde prostaglandinlerin ve özellikle COX-2 enziminin kemik metabolizmasındaki rolleri ortaya konulmaya çalışılmıştır [106, 115, 132, 133].

Yapılan çalışmalara rağmen COX enzim inhibitörü olan NSAİİ'lerin kırık iyileşmesi ve osteointegrasyon sürecine olan etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir. NSAİİ kullanımının süresi, dozu, iyileşme sürecinin hangi döneminde kullanıldığı, inhibisyonun spesifik olup olmadığı gibi konular tartışma konusu olmuştur. Yapılan deneysel çalışmalarda farklı ilaçlar, farklı doz ve sürelerde verilmiştir. Bu da, çalışmaların birbirleri ile ve klinik çalışmalarla karşılaştırılamayacağı anlamına gelmektedir. Yine iyileşen kemikteki büyüme faktörlerinin konsantrasyon ve etkileri tam olarak bilinmemektedir. Örneğin PGE<sub>2</sub> düşük dozlarda kemik yapımını artırırken yüksek dozlarda rezorbsiyonu artırıcı etki gösterebilir. Kullanılan ilaçların farmakokinetik özellikleri canlıdan canlıya değişmektedir, bir genelleme yapmak yanlış olacaktır. Yapılmış çalışmalarda kemik iyileşmesinin erken dönemlerinde alınan NSAİİ'lerin daha belirgin bir olumsuz etki yaptığı gösterilmiştir. Fakat "Kırık

iyileşmesinin erken dönemi ne kadardır?” ve “Ne kadar süre kullanılması güvenlidir” gibi sorular cevapsız kalmaktadır [152].

NSAİİ’lerin ostointegrasyon üzerine etkisini inceleyen sınırlı sayıda çalışmalarda NSAİİ’lerin osteointegrasyon üzerinde olumsuz etkileri gösterilmiştir [62, 112, 125, 127, 128]. Buna karşılık, diş hekimlerinin yayınladığı 2 klinik çalışmada flurbiprofen’in herhangi bir negatif etkisinin olmadığından ve aksine olumlu etkisinin bulunabileceğinden bahsedilmektedir [153, 154].

Bu bilgiler ışığında “NSAİİ alımı ile erken implant yetmezliği arasındaki ilişki vardır” diyebilmek için elimizde yeterli delil yoktur. İnsanda prospektif çalışmaların da az olduğu dikkate alındığında ileri araştırmaların gerektiği aşıkardır. Bizim çalışmamızda da NSAİİ’lerin osteointegrasyon üzerine olumsuz bir etkisi izlenmemiştir.

Çalışmalar daha çok NSAİİ’lerin kırık iyileşmesi üzerine etkileri konusunda yoğunlaşmıştır [98, 103, 108, 110, 111, 113, 115-117, 155]. Yapılan deneysel çalışmalar büyük ölçüde kemik formasyonun spesifik veya spesifik olmayan NSAİİ’lerin alımıyla baskılandığı yönündedir [98, 108, 110, 116, 155]. Kırık sonrası erken dönemde kısa süreyle NSAİİ alımının kırık kaynaması üzerine etkisinin olmadığı [116] ve ayrıca kırık kaynamasının erken dönemleri dışında alınan NSAİİ’lerin kaynamaya etkisinin olmadığı da belirtilmiştir [111]. İbuprofenin çalışıldığı bir yayında biyomekanik biyokimyasal ve histolojik incelemeler neticesinde kırık kaynamasına etkisinin olmadığı da gösterilmiştir [113].

Klinik çalışmalarda [118-121] NSAİİ’lerin kırık kaynaması üzerine etkileri tam olarak açıklanamamıştır. Humerus ve Colles kırıklı hastalarda yapılan ayrı ayrı çalışmalarda NSAİİ kullanımıyla kırık iyileşmesi arasında bir ilişki bulunamamıştır [120, 121]. Femur kırıklı hastalarda yapılan başka bir çalışmada 4 haftadan fazla alınan NSAİİ’lerin kaynamama ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [119].

Sonuç olarak alışmamızda, HA kaplı implantların biyomekanik olarak daha iyi tutunma kuvveti sağladığı ve implant çevresinde daha fazla yeni kemik alanı meydana getirdiğı izlenmiştir. Selektif ve selektif olmayan NSAİİ'ların (celecoxib, diklofenak) uzun süreli ve aralıksız kullanılmalarına rağmen osteointegrasyon üzerine olumsuz bir etkisi gösterilememiştir.

## KAYNAKLAR

1. Haddad, R.J., S.D. Cook, and M.R. Brinker, *A comparison of three varieties of noncemented porous-coated hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1990. 72(1): p. 2-8.
2. Callaghan, J.J., et al., *The effect of femoral stem geometry on interface motion in uncemented porous-coated total hip prostheses. Comparison of straight-stem and curved-stem designs*. J Bone Joint Surg Am, 1992. 74(6): p. 839-48.
3. Abdul-Hadi, O., et al., *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedics*. J Bone Joint Surg Am, 2009. 91(8): p. 2020-7.
4. Charnley, J., *Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur*. J Bone Joint Surg Br, 1960. 42-B: p. 28-30.
5. Smith, L., *Ceramic-plastic material as a bone substitute*. Arch Surg, 1963. 87: p. 653-61.
6. Spector, M., *Historical review of porous-coated implants*. J Arthroplasty, 1987. 2(2): p. 163-77.
7. Lueck, R.A., et al., *Development of an open pore metallic implant to permit attachment to bone*. Surg Forum, 1969. 20: p. 456-7.
8. Kim, Y.H., et al., *Comparison of porous-coated titanium femoral stems with and without hydroxyapatite coating*. J Bone Joint Surg Am, 2003. 85-A(9): p. 1682-8.
9. Furlong, R.J. and J.F. Osborn, *Fixation of hip prostheses by hydroxyapatite ceramic coatings*. J Bone Joint Surg Br, 1991. 73(5): p. 741-5.
10. Sumner, D.R., et al., *Remodeling and ingrowth of bone at two years in a canine cementless total hip-arthroplasty model*. J Bone Joint Surg Am, 1992. 74(2): p. 239-50.
11. Petersen, C.D.M., J. S.; Solomons, Clive; Predecki, P. K.; and Stephen, J. S., *Union between bone and implants of open pore ceramic and stainless steel. A histologic study*. In *Proceedings of The Orthopaedic Research Society*. 1 Bone and Joint Surg. , 1969. 5 1-A:805. june.
12. Galante, J., et al., *Sintered fiber metal composites as a basis for attachment of implants to bone*. J Bone Joint Surg Am, 1971. 53(1): p. 101-14.
13. Goldberg, V.M., et al., *Biology of grit-blasted titanium alloy implants*. Clin Orthop Relat Res, 1995(319): p. 122-9.
14. Feighan, J.E., et al., *The influence of surface-blasting on the incorporation of titanium-alloy implants in a rabbit intramedullary model*. J Bone Joint Surg Am, 1995. 77(9): p. 1380-95.
15. Aldinger, P.R., et al., *Uncemented grit-blasted straight tapered titanium stems in patients younger than fifty-five years of age. Fifteen to twenty-year results*. J Bone Joint Surg Am, 2009. 91(6): p. 1432-9.
16. Klatwitter, J.J., and Hulbert, S. F., *Application of porous ceramics for the attachment of load bearing internal orthopaedic applications*. Biomed. Mater. Res., 1971. 2: p. 16 1-229.
17. Bobyn, J.D., et al., *The optimum pore size for the fixation of porous-surfaced metal implants by the ingrowth of bone*. Clin Orthop Relat Res, 1980(150): p. 263-70.
18. Welsh, R.P., R.M. Pilliar, and I. Macnab, *Surgical implants. The role of surface porosity in fixation to bone and acrylic*. J Bone Joint Surg Am, 1971. 53(5): p. 963-77.
19. Harris, W.H., et al., *Bony ingrowth fixation of the acetabular component in canine hip joint arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1983(176): p. 7-11.

20. Pilliar, R.M., J.M. Lee, and C. Maniopoulos, *Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants*. Clin Orthop Relat Res, 1986(208): p. 108-13.
21. Burke, D.W., et al., *Micromotion of cemented and uncemented femoral components*. J Bone Joint Surg Br, 1991. 73(1): p. 33-7.
22. Schneider, E., et al., *Experimental method for the in vitro testing of the initial stability of cementless hip prostheses*. J Biomech, 1989. 22(6-7): p. 735-44.
23. Bobyn, J.D., et al., *The effect of proximally and fully porous-coated canine hip stem design on bone modeling*. J Orthop Res, 1987. 5(3): p. 393-408.
24. Engh, C.A., et al., *Quantification of implant micromotion, strain shielding, and bone resorption with porous-coated anatomic medullary locking femoral prostheses*. Clin Orthop Relat Res, 1992(285): p. 13-29.
25. Brown, C.C., R.E. McLaughlin, and G. Balian, *Intramedullary bone repair and ingrowth into porous coated implants in the adult chicken: a histologic study and biochemical analysis of collagens*. J Orthop Res, 1989. 7(3): p. 316-25.
26. Callaghan, J.J., *The clinical results and basic science of total hip arthroplasty with porous-coated prostheses*. J Bone Joint Surg Am, 1993. 75(2): p. 299-310.
27. Thull, R., *Physicochemical principles of tissue material interactions*. Biomol Eng, 2002. 19(2-6): p. 43-50.
28. Evarts, C.M., ed. *Surgery of the Musculoskeletal System*. 2 ed. Bone ingrowth, ed. J. Sumner. D. R., and Galante, J. O. 1990, Churchill Livingstone.: New York. 151-176.
29. Sunderman, F.W., Jr., et al., *Cobalt, chromium, and nickel concentrations in body fluids of patients with porous-coated knee or hip prostheses*. J Orthop Res, 1989. 7(3): p. 307-15.
30. Jacobs, J.J., et al., *Metal release and excretion from cementless titanium alloy total knee replacements*. Clin Orthop Relat Res, 1999(358): p. 173-80.
31. Jacobs, J.J., et al., *Release and excretion of metal in patients who have a total hip-replacement component made of titanium-base alloy*. J Bone Joint Surg Am, 1991. 73(10): p. 1475-86.
32. Bago-Granell, J., et al., *Malignant fibrous histiocytoma of bone at the site of a total hip arthroplasty. A case report*. J Bone Joint Surg Br, 1984. 66(1): p. 38-40.
33. Martin, A., et al., *Osteosarcoma at the site of total hip replacement. A case report*. J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(10): p. 1561-7.
34. Gillespie, W.J., et al., *The incidence of cancer following total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1988. 70(4): p. 539-42.
35. Jacobs, J.J., et al., *Early sarcomatous degeneration near a cementless hip replacement. A case report and review*. J Bone Joint Surg Br, 1992. 74(5): p. 740-4.
36. Penman, H.G. and P.A. Ring, *Osteosarcoma in association with total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1984. 66(5): p. 632-4.
37. Swann, M., *Malignant soft-tissue tumour at the site of a total hip replacement*. J Bone Joint Surg Br, 1984. 66(5): p. 629-31.
38. Gilman, J.P., *Metal carcinogenesis. II. A study on the carcinogenic activity of cobalt, copper, iron, and nickel compounds*. Cancer Res, 1962. 22: p. 158-62.
39. Elves, M.W., et al., *Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements*. Br Med J, 1975. 4(5993): p. 376-8.
40. Parkinson, I.S., M.K. Ward, and D.N. Kerr, *Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis*. J Clin Pathol, 1981. 34(11): p. 1285-94.

41. Perl, D.P. and A.R. Brody, *Alzheimer's disease: X-ray spectrometric evidence of aluminum accumulation in neurofibrillary tangle-bearing neurons*. Science, 1980. 208(4441): p. 297-9.
42. Agins, H.J., et al., *Metallic wear in failed titanium-alloy total hip replacements. A histological and quantitative analysis*. J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(3): p. 347-56.
43. Black, J., et al., *Metallosis associated with a stable titanium-alloy femoral component in total hip replacement. A case report*. J Bone Joint Surg Am, 1990. 72(1): p. 126-30.
44. Tanzer, M., et al., *The progression of femoral cortical osteolysis in association with total hip arthroplasty without cement*. J Bone Joint Surg Am, 1992. 74(3): p. 404-10.
45. Tracy, B.M. and R.H. Doremus, *Direct electron microscopy studies of the bone-hydroxylapatite interface*. J Biomed Mater Res, 1984. 18(7): p. 719-26.
46. Jarcho, M., *Calcium phosphate ceramics as hard tissue prosthetics*. Clin Orthop Relat Res, 1981(157): p. 259-78.
47. Cook, S.D., et al., *Hydroxyapatite-coated porous titanium for use as an orthopedic biologic attachment system*. Clin Orthop Relat Res, 1988(230): p. 303-12.
48. Jaffe, W.L. and D.F. Scott, *Total hip arthroplasty with hydroxyapatite-coated prostheses*. J Bone Joint Surg Am, 1996. 78(12): p. 1918-34.
49. Geesink, R.G., K. de Groot, and C.P. Klein, *Chemical implant fixation using hydroxyl-apatite coatings. The development of a human total hip prosthesis for chemical fixation to bone using hydroxyl-apatite coatings on titanium substrates*. Clin Orthop Relat Res, 1987(225): p. 147-70.
50. de Groot, K., et al., *Plasma sprayed coatings of hydroxylapatite*. J Biomed Mater Res, 1987. 21(12): p. 1375-81.
51. Munting, E., *The contributions and limitations of hydroxyapatite coatings to implant fixation: A histomorphometric study of load bearing implants in dogs*. Int Orthop, 1996. 20(1): p. 1-6.
52. Soballe, K., et al., *Hydroxyapatite coating modifies implant membrane formation. Controlled micromotion studied in dogs*. Acta Orthop Scand, 1992. 63(2): p. 128-40.
53. Soballe, K., et al., *Hydroxyapatite coating enhances fixation of porous coated implants. A comparison in dogs between press fit and noninterference fit*. Acta Orthop Scand, 1990. 61(4): p. 299-306.
54. Soballe, K., et al., *Fixation of titanium and hydroxyapatite-coated implants in arthritic osteopenic bone*. J Arthroplasty, 1991. 6(4): p. 307-16.
55. Noble, P.C., et al., *The anatomic basis of femoral component design*. Clin Orthop Relat Res, 1988(235): p. 148-65.
56. Kroon, P.O. and M.A. Freeman, *Hydroxyapatite coating of hip prostheses. Effect on migration into the femur*. J Bone Joint Surg Br, 1992. 74(4): p. 518-22.
57. Teloken, M.A., et al., *Ten to fifteen-year follow-up after total hip arthroplasty with a tapered cobalt-chromium femoral component (tri-lock) inserted without cement*. J Bone Joint Surg Am, 2002. 84-A(12): p. 2140-4.
58. Harvey, E.J., et al., *Effect of flexibility of the femoral stem on bone-remodeling and fixation of the stem in a canine total hip arthroplasty model without cement*. J Bone Joint Surg Am, 1999. 81(1): p. 93-107.
59. Meding, J.B., et al., *Minimum ten-year follow-up of a straight-stemmed, plasma-sprayed, titanium-alloy, uncemented femoral component in primary total hip arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am, 2004. 86-A(1): p. 92-7.

60. Weinstein, A.M., J.J. Klawitter, and T.W. Cleveland, *Electrical stimulation of bone growth into porous Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>*. J Biomed Mater Res, 1976. 10(2): p. 231-47.
61. Colella, S.M., et al., *Fixation of porous titanium implants in cortical bone enhanced by electrical stimulation*. J Biomed Mater Res, 1981. 15(1): p. 37-46.
62. Trancik T, V.N., *The effect of prostaglandin F<sub>2</sub> alpha on bone ingrowth into a porous coated implant*. Trans. Orthop. Res. Soc, 1990. 15: p. 167.
63. Bobyn, J.D., et al., *Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants*. J Bone Joint Surg Br, 2005. 87(3): p. 416-20.
64. Turner, T.M., et al., *Revision, without cement, of aseptically loose, cemented total hip prostheses. Quantitative comparison of the effects of four types of medullary treatment on bone ingrowth in a canine model*. J Bone Joint Surg Am, 1993. 75(6): p. 845-62.
65. Shih, H.N., et al., *Restoration of bone defect and enhancement of bone ingrowth using partially demineralized bone matrix and marrow stromal cells*. J Orthop Res, 2005. 23(6): p. 1293-9.
66. McDonald, D.J., R.H. Fitzgerald, Jr., and E.Y. Chao, *The enhancement of fixation of a porous-coated femoral component by autograft and allograft in the dog*. J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(5): p. 728-37.
67. Emerson, R.H., Jr., et al., *Cortical strut allografts in the reconstruction of the femur in revision total hip arthroplasty. A basic science and clinical study*. Clin Orthop Relat Res, 1992(285): p. 35-44.
68. Sumner, D.R., et al., *Effects of radiation on fixation of non-cemented porous-coated implants in a canine model*. J Bone Joint Surg Am, 1990. 72(10): p. 1527-33.
69. Wise, M.W., 3rd, et al., *The effect of radiation therapy on the fixation strength of an experimental porous-coated implant in dogs*. Clin Orthop Relat Res, 1990(261): p. 276-80.
70. Capello, W.N., et al., *Hydroxyapatite-coated femoral components: 15-year minimum followup*. Clin Orthop Relat Res, 2006. 453: p. 75-80.
71. Reikeras, O. and R.B. Gunderson, *Excellent results of HA coating on a grit-blasted stem: 245 patients followed for 8-12 years*. Acta Orthop Scand, 2003. 74(2): p. 140-5.
72. Goosen, J.H., et al., *Porous-coated femoral components with or without hydroxyapatite in primary uncemented total hip arthroplasty: a systematic review of randomized controlled trials*. Arch Orthop Trauma Surg, 2009. 129(9): p. 1165-9.
73. Robertson, A., et al., *The hydroxyapatite-coated JRI-furlong hip. Outcome in patients under the age of 55 years*. J Bone Joint Surg Br, 2005. 87(1): p. 12-5.
74. Singh, S., S.P. Trikha, and A.J. Edge, *Hydroxyapatite ceramic-coated femoral stems in young patients. A prospective ten-year study*. J Bone Joint Surg Br, 2004. 86(8): p. 1118-23.
75. Engh, C.A., Jr., et al., *Long-term results using the anatomic medullary locking hip prosthesis*. Clin Orthop Relat Res, 2001(393): p. 137-46.
76. Schramm, M., et al., *Total hip arthroplasty using an uncemented femoral component with taper design: outcome at 10-year follow-up*. Arch Orthop Trauma Surg, 2000. 120(7-8): p. 407-12.
77. Kim, Y.H., *Long-term results of the cementless porous-coated anatomic total hip prosthesis*. J Bone Joint Surg Br, 2005. 87(5): p. 623-7.
78. Parvizi, J., et al., *Primary total hip arthroplasty with an uncemented femoral component: a long-term study of the Taperloc stem*. J Arthroplasty, 2004. 19(2): p. 151-6.

79. Parvizi, J., et al., *Fifteen-year clinical survivorship of Harris-Galante total hip arthroplasty*. J Arthroplasty, 2004. 19(6): p. 672-7.
80. Jaffe, W.L. and C.A. Hawkins, *Normalized and proportionalized cemented femoral stem survivorship at 15 years*. J Arthroplasty, 1999. 14(6): p. 708-13.
81. Nercessian, O.A., et al., *A 15- to 25- year follow-up study of primary Charnley low-friction arthroplasty: a single surgeon series*. J Arthroplasty, 2005. 20(2): p. 162-7.
82. Hamadouche, M., et al., *Hydroxyapatite-coated versus grit-blasted femoral stems. a prospective, randomised study using EBRA-FCA*. J Bone Joint Surg Br, 2001. 83(7): p. 979-87.
83. Incavo, S.J., R. Schneider, and J. Elting, *The effect of surface coating of femoral prostheses implanted without cement: a 2- to 4-year follow-up study*. Am J Orthop, 1998. 27(5): p. 355-61.
84. Rasquinha, V.J., C.S. Ranawat, and A.J. Mauriello, Jr., *Hydroxyapatite: catalyst or conjuror?* J Arthroplasty, 2002. 17(4 Suppl 1): p. 113-7.
85. Soballe, K., et al., *Migration of hydroxyapatite coated femoral prostheses. A Roentgen Stereophotogrammetric study*. J Bone Joint Surg Br, 1993. 75(5): p. 681-7.
86. Tanzer, M., et al., *The effect of adjuvant calcium phosphate coating on a porous-coated femoral stem*. Clin Orthop Relat Res, 2004(424): p. 153-60.
87. Yee, A.J., et al., *A randomized trial of hydroxyapatite coated prostheses in total hip arthroplasty*. Clin Orthop Relat Res, 1999(366): p. 120-32.
88. Yoon, K.S., et al., *A randomized clinical trial of cementless femoral stems with and without hydroxyapatite/tricalcium-phosphate coating: an 8- to 12-year follow-up study*. J Arthroplasty, 2007. 22(4): p. 504-8.
89. Bauer, T.W., *Severe osteolysis after third-body wear due to hydroxyapatite particles from acetabular cup coating*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(4): p. 745.
90. Morscher, E.W., A. Hefti, and U. Aebi, *Severe osteolysis after third-body wear due to hydroxyapatite particles from acetabular cup coating*. J Bone Joint Surg Br, 1998. 80(2): p. 267-72.
91. Coathup, M.J., et al., *Role of hydroxyapatite coating in resisting wear particle migration and osteolysis around acetabular components*. Biomaterials, 2005. 26(19): p. 4161-9.
92. Rohrl, S.M., et al., *Effect of augmented cup fixation on stability, wear, and osteolysis: a 5-year follow-up of total hip arthroplasty with RSA*. J Arthroplasty, 2004. 19(8): p. 962-71.
93. Stilling, M., O. Rahbek, and K. Soballe, *Inferior survival of hydroxyapatite versus titanium-coated cups at 15 years*. Clin Orthop Relat Res, 2009. 467(11): p. 2872-9.
94. Manley, M.T., et al., *Fixation of acetabular cups without cement in total hip arthroplasty. A comparison of three different implant surfaces at a minimum duration of follow-up of five years*. J Bone Joint Surg Am, 1998. 80(8): p. 1175-85.
95. Sun, J.S., et al., *Bone defect healing enhanced by ultrasound stimulation: an in vitro tissue culture model*. J Biomed Mater Res, 1999. 46(2): p. 253-61.
96. Radi, Z.A. and N.K. Khan, *Effects of cyclooxygenase inhibition on bone, tendon, and ligament healing*. Inflamm Res, 2005. 54(9): p. 358-66.
97. Suzawa, T., et al., *The role of prostaglandin E receptor subtypes (EP1, EP2, EP3, and EP4) in bone resorption: an analysis using specific agonists for the respective EPs*. Endocrinology, 2000. 141(4): p. 1554-9.
98. Krischak, G.D., et al., *The non-steroidal anti-inflammatory drug diclofenac reduces appearance of osteoblasts in bone defect healing in rats*. Arch Orthop Trauma Surg, 2007. 127(6): p. 453-8.

99. Ke, H.Z., et al., *Prostaglandin E2 increases bone strength in intact rats and in ovariectomized rats with established osteopenia*. Bone, 1998. 23(3): p. 249-55.
100. Yang, R.S., T.K. Liu, and S.Y. Lin-Shiau, *Increased bone growth by local prostaglandin E2 in rats*. Calcif Tissue Int, 1993. 52(1): p. 57-61.
101. Jee, W.S. and Y.F. Ma, *The in vivo anabolic actions of prostaglandins in bone*. Bone, 1997. 21(4): p. 297-304.
102. Dekel, S., G. Lenthall, and M.J. Francis, *Release of prostaglandins from bone and muscle after tibial fracture. An experimental study in rabbits*. J Bone Joint Surg Br, 1981. 63-B(2): p. 185-9.
103. Elves, M.W., I. Bayley, and P.J. Roylance, *The effect of indomethacin upon experimental fractures in the rat*. Acta Orthop Scand, 1982. 53(1): p. 35-41.
104. Keller, J., et al., *Effect of local prostaglandin E2 on fracture callus in rabbits*. Acta Orthop Scand, 1993. 64(1): p. 59-63.
105. Sudmann, E., et al., *Inhibition of fracture healing by indomethacin in rats*. Eur J Clin Invest, 1979. 9(5): p. 333-9.
106. Li, M., et al., *Osteopenia and impaired fracture healing in aged EP4 receptor knockout mice*. Bone, 2005. 37(1): p. 46-54.
107. Altman, R.D., et al., *Effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on fracture healing: a laboratory study in rats*. J Orthop Trauma, 1995. 9(5): p. 392-400.
108. Gerstenfeld, L.C., et al., *Differential inhibition of fracture healing by non-selective and cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs*. J Orthop Res, 2003. 21(4): p. 670-5.
109. Brown KM, S.M., Kirsch T, Donahue HJ, Raid JS. , *Effect of COX-2-specific inhibition on fracture-healing in the rat femur*. J Bone Joint Surg Am., 2004. Jan(86-A(1)): p. 116-23.
110. Gerstenfeld, L.C., et al., *Selective and nonselective cyclooxygenase-2 inhibitors and experimental fracture-healing. Reversibility of effects after short-term treatment*. J Bone Joint Surg Am, 2007. 89(1): p. 114-25.
111. Simon AM, O.c.J., *Dose and Time-Depended effects of Cyclooxygenase-2 Inhibition on Fracture-Healing* J Bone Joint Surg Am. , 2007 Mar(89(3)): p. 500-11.
112. Goodman, S., et al., *COX-2 selective NSAID decreases bone ingrowth in vivo*. J Orthop Res, 2002. 20(6): p. 1164-9.
113. Huo, M.H., et al., *The influence of ibuprofen on fracture repair: biomechanical, biochemical, histologic, and histomorphometric parameters in rats*. J Orthop Res, 1991. 9(3): p. 383-90.
114. Murnaghan, M., G. Li, and D.R. Marsh, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced fracture nonunion: an inhibition of angiogenesis?* J Bone Joint Surg Am, 2006. 88 Suppl 3: p. 140-7.
115. Simon, A.M., M.B. Manigrasso, and J.P. O'Connor, *Cyclo-oxygenase 2 function is essential for bone fracture healing*. J Bone Miner Res, 2002. 17(6): p. 963-76.
116. Krischak, G.D., et al., *Effects of diclofenac on periosteal callus maturation in osteotomy healing in an animal model*. Arch Orthop Trauma Surg, 2007. 127(1): p. 3-9.
117. Bergenstock, M., et al., *A comparison between the effects of acetaminophen and celecoxib on bone fracture healing in rats*. J Orthop Trauma, 2005. 19(10): p. 717-23.
118. Burd, T.A., M.S. Hughes, and J.O. Anglen, *Heterotopic ossification prophylaxis with indomethacin increases the risk of long-bone nonunion*. J Bone Joint Surg Br, 2003. 85(5): p. 700-5.

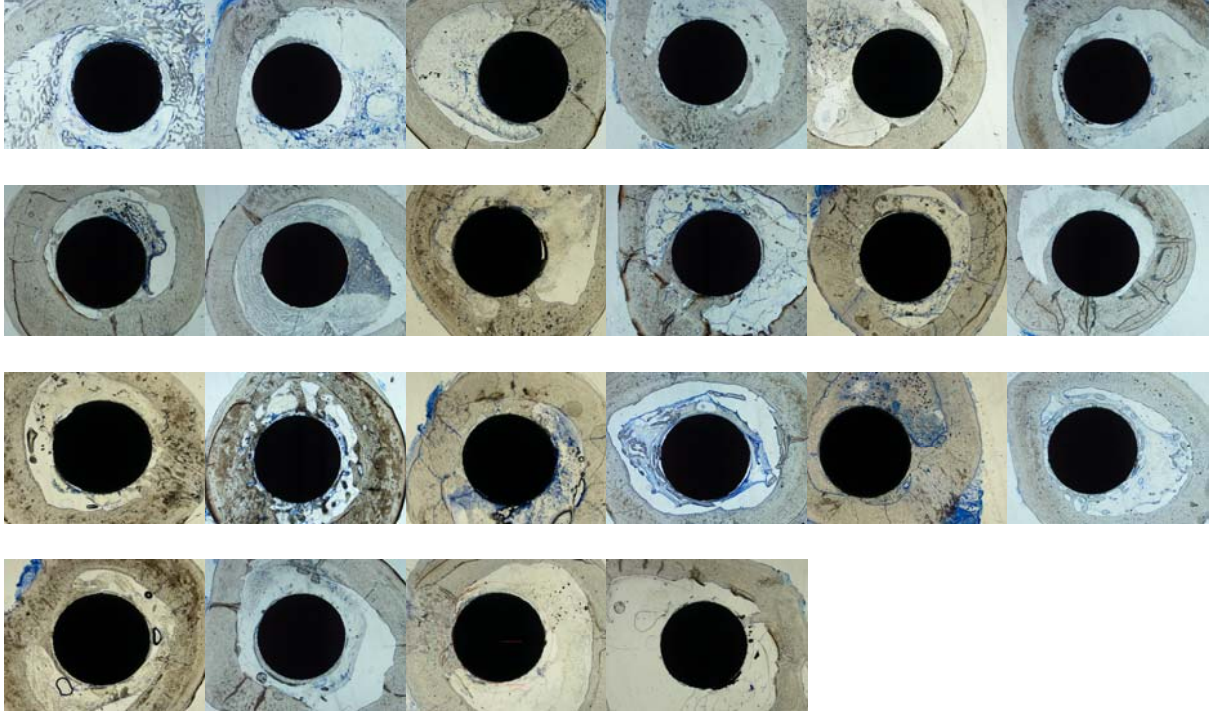
119. Giannoudis, P.V., et al., *Nonunion of the femoral diaphysis. The influence of reaming and non-steroidal anti-inflammatory drugs.* J Bone Joint Surg Br, 2000. 82(5): p. 655-8.
120. Adolphson, P., et al., *No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial.* Arch Orthop Trauma Surg, 1993. 112(3): p. 127-30.
121. Bhattacharyya, T., et al., *Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures.* Arthritis Rheum, 2005. 53(3): p. 364-7.
122. Schmidt, S.A., et al., *The use of indomethacin to prevent the formation of heterotopic bone after total hip replacement. A randomized, double-blind clinical trial.* J Bone Joint Surg Am, 1988. 70(6): p. 834-8.
123. Knelles, D., et al., *Prevention of heterotopic ossification after total hip replacement. A prospective, randomised study using acetylsalicylic acid, indomethacin and fractional or single-dose irradiation.* J Bone Joint Surg Br, 1997. 79(4): p. 596-602.
124. Trancik, T., W. Mills, and N. Vinson, *The effect of indomethacin, aspirin, and ibuprofen on bone ingrowth into a porous-coated implant.* Clin Orthop Relat Res, 1989(249): p. 113-21.
125. Keller, J.C., et al., *Effects of indomethacin on bone ingrowth.* J Orthop Res, 1989. 7(1): p. 28-34.
126. Cook, S.D., et al., *Effects of indomethacin on biologic fixation of porous-coated titanium implants.* J Arthroplasty, 1995. 10(3): p. 351-8.
127. Stuart B. Goodman, T.M., Lance Mitsunaga, Keita Miyanishi, Mark C. Genovese, R. Lane Smith. , *Temporal effects of a COX-2-selective NSAID on bone ingrowth.* J Biomed Mater Res.A . 2005. Mar (1;72(3)): p. 279-87.
128. Jacobsson, S.A., et al., *Effect of diclofenac on fixation of hydroxyapatite-coated implants. An experimental study.* J Bone Joint Surg Br, 1994. 76(5): p. 831-3.
129. Ribeiro, F.V., et al., *Selective cyclooxygenase-2 inhibitor may impair bone healing around titanium implants in rats.* J Periodontol, 2006. 77(10): p. 1731-5.
130. Im, G.I., B.C. Kwon, and K.B. Lee, *The effect of COX-2 inhibitors on periprosthetic osteolysis.* Biomaterials, 2004. 25(2): p. 269-75.
131. Hukkanen, M., et al., *Aseptic loosening of total hip replacement. Macrophage expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2, together with peroxynitrite formation, as a possible mechanism for early prosthesis failure.* J Bone Joint Surg Br, 1997. 79(3): p. 467-74.
132. Zhang, X., et al., *Evidence for a direct role of cyclo-oxygenase 2 in implant wear debris-induced osteolysis.* J Bone Miner Res, 2001. 16(4): p. 660-70.
133. Bukata, S.V., et al., *PGE2 and IL-6 production by fibroblasts in response to titanium wear debris particles is mediated through a Cox-2 dependent pathway.* J Orthop Res, 2004. 22(1): p. 6-12.
134. Vogel, H.G., *Mechanical and chemical properties of various connective tissue organs in rats as influenced by non-steroidal antirheumatic drugs.* Connect Tissue Res, 1977. 5(2): p. 91-5.
135. Forslund, C., B. Bylander, and P. Aspenberg, *Indomethacin and celecoxib improve tendon healing in rats.* Acta Orthop Scand, 2003. 74(4): p. 465-9.
136. Lu, K., et al., *Nuclear factor-kappaB-regulated cyclooxygenase-2 expression in surgery-associated paraspinal muscle injury in rats.* J Neurosurg, 2003. 98(2 Suppl): p. 181-7.
137. Elder, C.L., L.E. Dahners, and P.S. Weinhold, *A cyclooxygenase-2 inhibitor impairs ligament healing in the rat.* Am J Sports Med, 2001. 29(6): p. 801-5.

138. Hanson, C.A., et al., *The effect of analgesic agents on the healing rat medial collateral ligament.* Am J Sports Med, 2005. 33(5): p. 674-9.
139. Bogatov, V.B., P. Weinhold, and L.E. Dahners, *The influence of a cyclooxygenase-1 inhibitor on injured and uninjured ligaments in the rat.* Am J Sports Med, 2003. 31(4): p. 574-6.
140. Ferry, S.T., et al., *The effects of common anti-inflammatory drugs on the healing rat patellar tendon.* Am J Sports Med, 2007. 35(8): p. 1326-33.
141. Gierer, P., et al., *Selective cyclooxygenase-2 inhibition reverses microcirculatory and inflammatory sequelae of closed soft-tissue trauma in an animal model.* J Bone Joint Surg Am, 2005. 87(1): p. 153-60.
142. Cohen, D.B., et al., *Indomethacin and celecoxib impair rotator cuff tendon-to-bone healing.* Am J Sports Med, 2006. 34(3): p. 362-9.
143. Glassman, S.D., et al., *The effect of postoperative nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on spinal fusion.* Spine (Phila Pa 1976), 1998. 23(7): p. 834-8.
144. Riew K.D., L.J., Rhee J, Lewis S, Kuklo T, Kim YJ, Yukawa Y, Zhu Y, *Time-dependent inhibitory effects of indomethacin on spinal fusion.* J Bone Joint Surg Am 2003. April;(85 (4)-A ): p. 632-4.
145. Dimar, J.R., 2nd, et al., *The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on posterior spinal fusions in the rat.* Spine (Phila Pa 1976), 1996. 21(16): p. 1870-6.
146. Martin, G.J., Jr., S.D. Boden, and L. Titus, *Recombinant human bone morphogenetic protein-2 overcomes the inhibitory effect of ketorolac, a nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID), on posterolateral lumbar intertransverse process spine fusion.* Spine (Phila Pa 1976), 1999. 24(21): p. 2188-93; discussion 2193-4.
147. Long, J., et al., *The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on spinal fusion.* J Bone Joint Surg Am, 2002. 84-A(10): p. 1763-8.
148. Reuben, S.S., D. Ablett, and R. Kaye, *High dose nonsteroidal anti-inflammatory drugs compromise spinal fusion.* Can J Anaesth, 2005. 52(5): p. 506-12.
149. Sen, C., et al., *Effects of diclofenac and tenoxicam on distraction osteogenesis.* Arch Orthop Trauma Surg, 2007. 127(3): p. 153-9.
150. Williams, G.W., et al., *Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial.* J Clin Rheumatol, 2000. 6(2): p. 65-74.
151. Donath K, B.G., *A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissues.* J Oral Pathol 1982(11): p. 318.
152. Kalyvas, D.G. and M. Tarenidou, *Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration.* J Oral Sci, 2008. 50(3): p. 239-46.
153. Jeffcoat, M.K., et al., *The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants.* J Am Dent Assoc, 1995. 126(3): p. 305-11; quiz 346-7.
154. Reddy, M.S., M.K. Jeffcoat, and R.C. Richardson, *Assessment of adjunctive flurbiprofen therapy in root-form implant healing with digital subtraction radiography.* J Oral Implantol, 1990. 16(4): p. 272-6.
155. Herbenick, M.A., et al., *Effects of a cyclooxygenase 2 inhibitor on fracture healing in a rat model.* Am J Orthop (Belle Mead NJ), 2008. 37(7): p. E133-7.

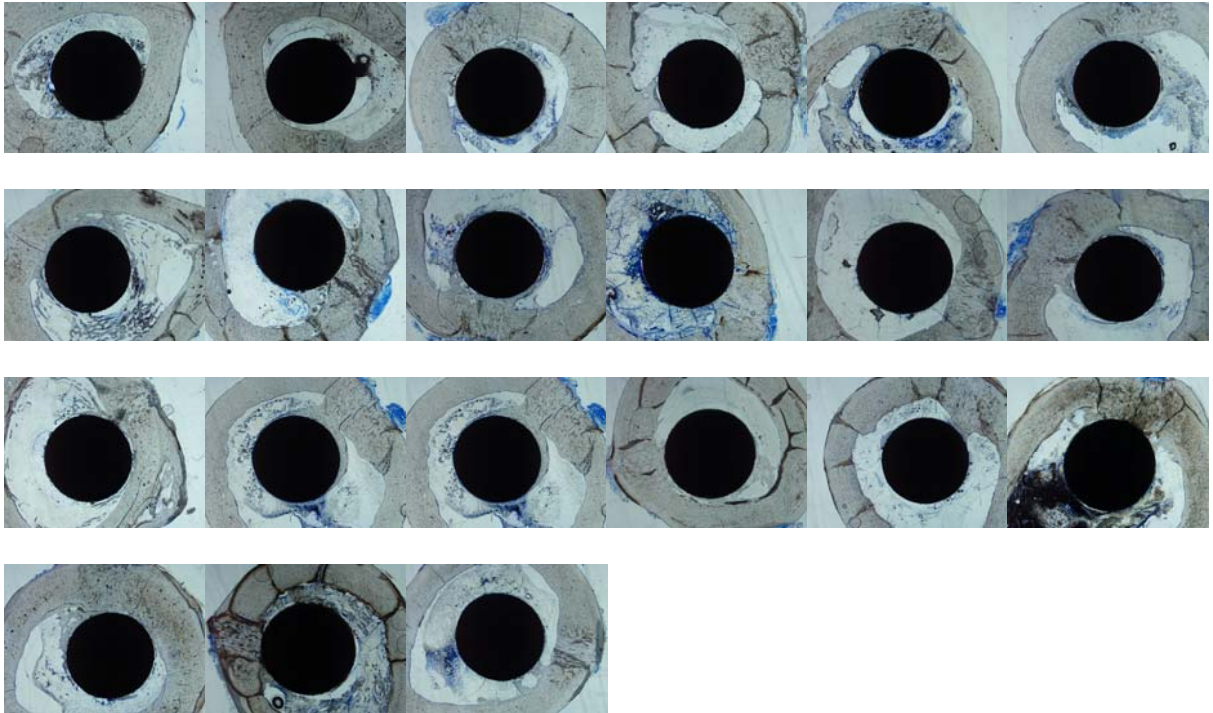
## HAM VERİLER

### Histolojik Kesitler

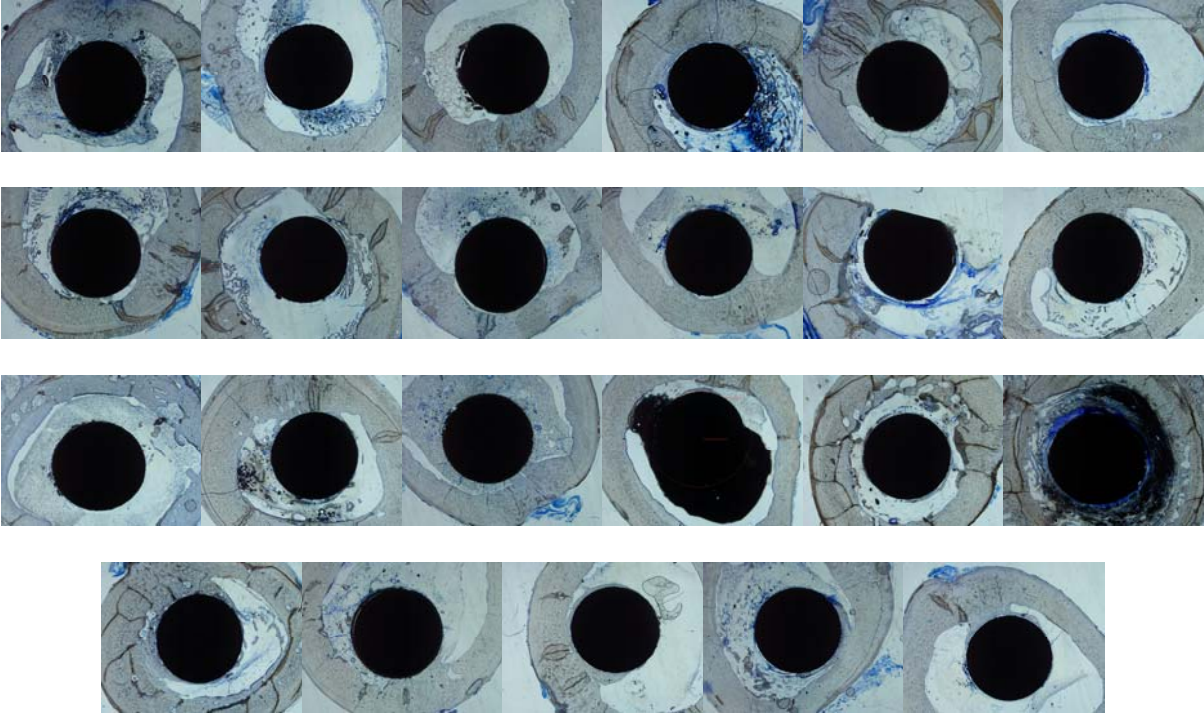
#### 1.Celecoxib Grubu



#### 2.Diklofenak grubu

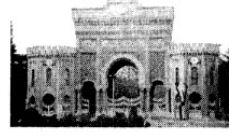


**3.Kontrol Grubu**





T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 84

26.12.2007

Sn. Prof. Dr. İ. Remzi Tözün, İ. Ü. İst. Tıp Fak. Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı,

Karar No: 36  
Başvuru Tarihi: 02.11.2007

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, Dr. Ahmet Bayansalduz'a ait "Cox-2 inhibitörlerinin poröz ve hidroksiapatit kaplı yüzeylerdeki bone ingrowth'a ve biyomekanik dayanıklılığa etkisi" isimli proje Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul İlkelerine uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Mehmet KAYA  
İ. Ü. HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Müjdat UYSAL  
Üye

Prof. Dr. Nuriye AKEV  
Üye

Prof. Dr. Gülderen ŞAHİN  
Üye

Prof. Dr. Cüneyt K. ORAL  
Üye

Doç. Dr. Alper YILMAZ  
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ  
Üye

Avukat Safiye ALTUN  
Üye

Mak. Müh. Seyfettin AVCI  
Üye

---

İstanbul Üniversitesi  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı  
Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü  
Vakıf Gureba Caddesi 34280 Şehremini-İSTANBUL  
TEL : (0 212) 414 20 00/33375  
E mail : deneyhyv@istanbul.edu.tr

## ÖZGEÇMİŞ

Ahmet SALDUZ

1981 Malatya doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Malatya'da, tıp eğitimimi 1998-2004 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'de tamamladım. 2004 Eylül TUS sınavı ile İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi Ve Travmatoloji ABD'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu bölümde tıpta uzmanlık eğitimimi sürdürmekteyim, evliyim.

### Yayın ve Bildirilerim

Atalar AC, Demirhan M, Salduz A, Kılıçoğlu O, Seyahi A. Functional results of the parallel-plate technique for complex distal humerus fractures. Acta Orthop Traumatol Turc. 2009;43(1):21-27.

Ahmet Salduz, Lütfü Özgür Koyuncu, Fatih Dikici, Ufuk Talu Parasipinal ve ekstradural yerleşimli spinal kist hidatik tedavisinde uzun dönem takip sonucu: olgu sunumu. Acta Orthop Traumatol Turc. 2009;43(3):267-71.

9. Türk Spor Yaralanmaları Artroskopisi ve Diz Cerrahisi Kongresi 14-18 Ekim 2008 İstanbul Sözlü bildiri: Yeni nesil ve geleneksel dikiş iplerinin tensil ve düğüm özellikleri Önder Kılıçoğlu, Ahmet Salduz, Ata Can Atalar, Mehmet Demirhan, Ergun Bozdağ, Emin Sünbuloğlu

Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 23-28 Ekim 2007 Ankara. Poster bildiri: Total diz artroplastisi sonrası patellar tendon rüptür tamirleri. İsmail Remzi Tözün, Fatih Dikici, Mehmet Erdil, Halil İbrahim Balcı, Ahmet Salduz, Vahit Emre Özden.

Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 23-28 Ekim 2007 Ankara. Poster bildiri: Sistemik hastalıklara bağlı çoklu ekstremitelerde eksternal fiksasyon yardımcı similtane düzeltme. Mehmet Kocaoğlu, Ahmet Salduz, Fatih Dikici, İlker Eren.

Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi 23-28 Ekim 2007 Ankara. Sözlü bildiri: Hemofilik diz artropatilerinde diz total endoprotez uygulamaları. Ahmet Salduz, Mehmet Erdil, Fatih Dikici, İlker Eren, Ömer Faruk Taşer.

Yabancı dil: İngilizce, ÜDS puanım: 60