



Femur başı avasküler nekrozunda farmakolojik ve biyolojik tedaviler

Pharmacologic and biological treatments of femoral head avascular necrosis

Ahmet Salduz¹, Emre Özmen²

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul

²Western Üniversitesi, Ortopedik Cerrahi ve Ortopedik Travma Bilim Dalı, Ayak ve Ayak Bileği Birimi, London, Ontario, Kanada

Avasküler nekroz (AVN), sebebi kesin olarak aydınlatılmamış bir patoloji olup gelişiminde çok sayıda etken rol oynamaktadır. Hastalığın gelişiminde öne sürülen farklı mekanizmaların ortak noktası nihai olarak femur başında kan akımının bozulmasıdır. Önerilen farmakolojik ve biyolojik (biyofiziksel) tedaviler, altta yattığı düşünülen etkenleri ve risk faktörlerini engellemeye yöneliktir. Farmakolojik tedavilerden başlıcaları asetilsalisilik asit, bifosfonatlar, antikoagülanlar, statinler ve vazodilatörlerdir. Biyolojik tedaviler arasında ise hiperbarik oksijen, ekstrakorporeal şok dalga tedavisi ve elektrik stimülasyon tedavisi gösterilebilir. Bu tedavilerin lezyonun gelişimini engellemede etkili olduğuna dair kanıt düzeyi yetersiz olup, eklem korunmasının öncelikli olduğu erken evrelerde, küçük medial lezyonlar hariç kullanımları uygun değildir.

Anahtar sözcükler: femur başı avasküler nekrozu; farmakolojik tedaviler; biyolojik tedaviler; biyofiziksel tedaviler

Avascular necrosis (AVN) is a disease without a definitive consensus on the underlying pathology, and many factors play a role in its development. The common endpoint of the different mechanisms proposed in the development of the disease is ultimately the deterioration of blood flow in the femoral head. Recommended pharmacological and biological (biophysical) treatments are aimed at preventing the underlying risk factors and proposed mechanisms. The main pharmacological treatments are acetylsalicylic acid, bisphosphonates, anticoagulants, statins and vasodilators. Among the biological treatments, hyperbaric oxygen, extracorporeal shock wave therapy and electrical stimulation therapy can be counted. The level of evidence showing the efficacy of these treatments in preventing the progression of the disease is insufficient. They are considered to be not suitable for use in the early stages where joint preservation is a priority, except for small medial lesions.

Key words: femoral head avascular necrosis; pharmacological treatments; biological treatments; biophysical treatments

Avasküler nekrozun (AVN) sebebi kesin olarak aydınlatılmamış olmakla beraber multifaktöriyel bir sürecin sonucu olarak geliştiği düşünülmektedir. Öne sürülen farklı mekanizmaların ortak noktası kan akımının bozulmasıdır.^[1] Kan akımındaki bozulmanın damar hasarı, hücre fizyolojisinin bozulması ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimiyle ortaya çıktığı kabul görmektedir.^[2] Buna bağlı olarak, bugüne kadar önerilen farmakolojik ve biyolojik (biyofiziksel) tedaviler, altta yattığı düşünülen patolojik süreçleri engellemeye yöneliktir.^[3] Farmakolojik tedavilerden başlıcaları asetilsalisilik asit, bifosfonatlar, antikoagü-

lanlar, statinler ve vazodilatörlerdir. Biyolojik tedavilerde ise hiperbarik oksijen (HBO), ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (EŞDT) ve elektrik stimülasyon tedavisi (EST) sayılabilir. Bu tedaviler esas olarak hastalığın erken evrelerinde veya deneysel olarak kullanılmaktadır.^[4] Mont ve ark.'nın 2020 yılında *Journal of Bone and Joint Surgery (JBJS)*'de yayınladıkları "Femur başının non-travmatik osteonekrozu: Neredeyiz? - 5 yıllık bir güncelleme" başlıklı makalelerinde asetilsalisilik asit, bifosfonatlar, antikoagülanlar, vazodilatörler, EŞDT, HBO ve EST için öneri seviyesini, yetersiz veya çelişkili kanıtlar nedeniyle desteklemenin veya karşı çıkmanın

İletişim / Contact: Doç. Dr. Ahmet Salduz • **E-posta / E-mail:** ahmetsalduz@gmail.com

ORCID iD: Ahmet Salduz, 0000-0001-9448-6416 • Emre Özmen, 0000-0002-8384-5468

Geliş / Received: 18 Eylül 2022 • **Revizyon / Revised:** 17 Kasım 2022, 10 Aralık 2022 • **Kabul / Accepted:** 14 Aralık 2022

mümkün olmadığı “I” olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle konservatif tedavilerin, eklem korumasının öncelik olduğu erken evrelerde, küçük medial lezyonlar hariç kullanımlarının uygun olmadığı sonucuna varmışlardır.^[5]

ASETİLSALİSİLİK ASİT

Femur başı AVN'nin başlıca klinik bulgusu kalça ağrısıdır. Non-steroid ilaç grubunda yer alan asetilsalisilik asit (ASA), prostaglandin sentezini ve platelet agregasyonunu inhibe eder, semptomatik tedavide kullanılabilir. Hastalığın seyrini anlamlı olarak değiştirdiği gösterilememiştir.^[6] Literatürde mevcut çalışmalar çok az sayıda hasta üzerinde yapılmış olup kanıt düzeyleri düşüktür.

BİFOSFONATLAR

Bifosfonat grubu ilaçlar osteoklast aktivitesini baskılayarak, osteosit ve osteoblast apoptozunu ise inhibe ederek etki gösterirler. Teorik olarak erken dönem (kollaps gelişmemiş) AVN'de kullanıldığında kemik yıkımını azaltarak başın çökmesini engelleyebilecekleri öne sürülmüştür. İnsan çalışmaları kesin bir sonuca varamamıştır.^[7,8] 2016 ve 2018'de yapılan iki analiz de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gösterememiştir.^[9,10] Lai ve ark., tarafından yapılan çok merkezli çift kör bir çalışmada 65 kalçanın iki yıllık takibinde, alendronat ve plasebo kullanımını açısından fark bulunamamıştır.^[11] Atipik femur kırığı ve çene osteonekrozu yan etkileri düşünüldüğünde rutin kullanımından önce daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

STATİNLER

Femur başı avasküler nekrozu (FBAVN)'nun öne sürülen mekanizmalarından biri olan kemik iliğinde yağ akümülyasyonu ve buna bağlı intraosseöz hipertansiyon ve kan akımının azalmasıdır. Statinlerin kolesterol sentezini engelleyerek kemik iliğindeki adiposit boyutunu azaltabileceği ve bu süreci durdurabileceği öne sürülmüştür.^[12] Bazı araştırmacılar statinlerin etkisinin bununla sınırlı olmadığını, statinlerin steroid-kaynaklı gen ekspresyonunu düzenlediğini, hatta osteoblast differansiyasyonunu arttırdığını gözlemlemişlerdir.^[13] Pritchett ve ark., retrospektif olarak yaptıkları çalışmada statin kullanımının, yüksek doz steroid alan hastalarda AVN riskini azaltıp azaltmadığını incelediklerinde, statin alan grupta beş yılda sadece %1 AVN geliştiğini gözlemlemiş olup bunun normalde bildirilen %3-20'den anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir.^[14] İki bin sekiz yüz seksen bir renal transplant hastasının katıldığı bir çalışmada ise statin kullanımının FBAVN riskini anlamlı olarak azalttığı gösterilememiştir.^[15] Statinlerin AVN'de etkili olduğunu gösteren randomize kontrollü çalışma henüz mevcut değildir.^[6]

ANTİKOAGÜLANLAR

Avasküler nekroz tedavisinde denenen başlıca anti-koagülanlar enoksaparin ve varfarindir.^[6,16] İki insan çalışmasında enoksaparinin hastalığın ilerlemesini azalttığı bildirilmiştir.^[6] Glueck ve ark., Ficat evre 1 ve 2, 20 hastada yaptıkları çalışmada iki yıllık takip sonucunda enoksaparin alan grupta sadece bir hastada AVN geliştiğini göstermiştir. Ne var ki bu çalışma trombofilik bir hasta grubunda yapılmıştır.^[16,17] Chotanaputi ve ark.'nın yaptıkları retrospektif çalışmada 12 hafta enoksaparin tedavisi almış olan 18 hastada, takiplerde AVN'nin kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha az ilerlediğini bildirmişlerdir.^[18] Motomura ve ark. yaptıkları tavşan deneyinde tek başına veya bir lipid düşürücü olan probukol ile kullanıldığında varfarinin AVN oranını azalttığını göstermişlerdir.^[19] Yüksek düzey kanıt içeren çalışma mevcut olmayıp bu ilaçların kullanımına kana ma gibi yan etkiler gözetilerek karar verilmelidir.

VAZODİLATÖRLER

Vazodilatörler damar çapını genişleterek kan akımını arttırmalar. Bu amaç için ginkgo biloba özütü, iloprost ve sildenafil denenmiştir. Bunların arasından insanlarda en çok çalışılmış olan iloprosttur. İloprost bir prostaglandin analogudur ve vazodilatasyona ek olarak platelet agregasyonunu da azaltır. Disch ve ark., kollaps öncesi evrede olan 40 hastada yaptıkları çalışmada 26 aylık takipte iloprost alan grupta kollaps gelişmediğini bildirmişlerdir.^[20] Ancak iloprostun konjestif kalp yetmezliği ve renal yetmezlik gibi ciddi yan etkileri bildirilmiştir.^[21] Sildenafilin AVN gelişimini azalttığını gösteren tavşan çalışmaları mevcuttur.^[22] Bu grup ilaçlar için de yüksek kanıt düzeyine sahip çalışmalar yoktur.

EKSTRAKORPÖREAL ŞOK DALGA TEDAVİSİ

Ekstrakorporeal şok dalga tedavisi (EŞDT) esasında böbrek taşları için geliştirilmiş olup, yapılan çalışmalarda pelviste kemik yoğunluğunu da arttırdığı gösterilmiştir. Russo ve ark., 600'den fazla Ficat 1 ve 2 kalçayı EŞDT ile tedavi edip hastaların üçte birinde ağrının tamamen kaybolduğunu, yaklaşık yarısında ise %70'ten fazla azaldığını bildirmişlerdir.^[23] Bu tedavi yöntemi hakkında da henüz yeterince kanıt bulunmamaktadır. Wang ve ark. EŞDT ile kombine kor dekompresyon ve non-vaskülarize fibula grefti uygulanan hastaları karşılaştırdıklarında ortalama 25 aylık takipte EŞDT'nin daha üstün olduğunu bildirmişlerdir.^[24]

ELEKTRİK STİMÜLASYON

Elektrik stimülasyonun önerilen çalışma prensibi elektrojen elektrik uygulamasının bazı in-vivo ve in-vit-

ro modellerde gösterdiği artmış kemik yapımı ve greft inkorporasyonudur.^[25,26] Al-Jabri ve ark.'nın 2017 tarihli sistematik derlemede literatürde kısmen yüz güldürücü sonuçlar olduğu fakat yeterli sayıda klinik çalışma olmadığı bildirilmiştir.^[27]

HİPERBARİK OKSİJEN

Hiperbarik oksijenin öne sürülen etki mekanizması hücre dışı oksijen konsantrasyonunu arttırarak hücre iskemisinin engellenmesidir. 2017 tarihli bir sistematik derlemede cesaret verici sonuçlar gösterilmiş olsa da literatürdeki sekiz çalışmanın değerlendirildiği bir başka derlemede bu çalışmaların ölçek ve metodoloji açısından bakıldığında kesin sonuçlar çıkarmaya el vermediği bildirilmiştir.^[28]

SONUÇ

Günümüzde femur başı avasküler nekrozunun farmakolojik ve biyolojik tedavileri hâlâ tartışmalıdır. Önerilen tüm konservatif tedavilerin ortak yanı, destekleyen verilerin sınırlı olmasıdır. Literatürde yeterli sayıda randomize kontrollü çalışma olmadığı gibi, var olanları da hasta sayısının azlığı, hasta gruplarının farklı risk faktörleri ve kullanılan metodolojilerin farklılığı sebebiyle karşılaştırmak oldukça zordur. Hastalığın ilerlemesini durduklarına dair yeterli kanıt yoktur. Tedavilerin uygulama süresi, dozu ve endikasyonları büyük ölçüde klinisyene bağlı olarak değişmektedir. Mont ve ark, asetilsalisilik asit, bifosfonatlar, antikoagülanlar, vazodilatörler, EŞDT, HBO ve EST için öneri seviyesini, yetersiz veya çelişkili kanıtlar nedeniyle desteklemenin veya karşı çıkmanın mümkün olmadığı, "I" olarak bildirmişlerdir.^[5] Bu nedenle nadir karşılaşılan küçük, medial yerleşimli lezyonlar dışında, eklemi korumanın ön planda olduğu hastalığın erken evrelerinde kullanılmaları uygun değildir.

KAYNAKLAR

1. Moya-Angeler J, Gianakos AL, Villa JC, Ni A, Lane JM. Current concepts on osteonecrosis of the femoral head. *World J Orthop* 2015;6(8):590-601. [Crossref](#)
2. Liu YF, Chen WM, Lin YF, Yang RC, Lin MW, Li LH, et al. Type II collagen gene variants and inherited osteonecrosis of the femoral head. *N Engl J Med* 2005;352(22):2294-301. [Crossref](#)
3. Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):500-7. [Crossref](#)
4. Cohen-Rosenblum A, Cui Q. Osteonecrosis of the femoral head. *Orthop Clin North Am* 2019;50(2):139-49. [Crossref](#)
5. Mont MA, Salem HS, Piuzzi NS, Goodman SB, Jones LC. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: Where do we stand today? A 5-year update. *J Bone Joint Surg Am* 2020;102(12):1084-99. [Crossref](#)
6. Lee YJ, Cui Q, Koo KH. Is there a role of pharmacological treatments in the prevention or treatment of osteonecrosis of the femoral head? A systematic review. *J Bone Metab* 2019;26(1):13-8. [Crossref](#)
7. Lee Y, Ha Y, Cho Y, Suh KT, Kim SY, Won YY, et al. Does zoledronate prevent femoral head collapse from osteonecrosis? A prospective, randomized, open-label, multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(14):1142-8. [Crossref](#)
8. Agarwala S, Shah S. Ten-year follow-up of avascular necrosis of the femoral head treated with alendronate for 3 years. *J Arthroplasty* 2011;26(7):1128-34. [Crossref](#)
9. Yuan HF, Guo CA, Yan ZQ. The use of bisphosphonate in the treatment of osteonecrosis of the femoral head: A meta-analysis of randomized control trials. *Osteoporos Int* 2016;27(1):295-9. [Crossref](#)
10. Li D, Yang Z, Wei Z, Kang P. Efficacy of bisphosphonates in the treatment of femoral head osteonecrosis: A PRISMA-compliant meta-analysis of animal studies and clinical trials. *Sci Rep* 2018;8(1):1450. [Crossref](#)
11. Lai KA, Shen WJ, Yang CY, Shao CJ, Hsu JT, Lin RM. The use of alendronate to prevent early collapse of the femoral head in patients with nontraumatic osteonecrosis: A randomized clinical study. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(10):2155-9. [Crossref](#)
12. Kandil A, Cui Q. Lipid-lowering agents and their effects on osteonecrosis: Pros and cons. In: Koo K, Mont M, Jones L, editors. *Osteonecrosis*. Berlin: Springer; 2014. p. 255-9. [Crossref](#)
13. Pengde, K., Fuxing, P., Bin, S., Jing, Y., & Jingqiu, C. (2008). Lovastatin inhibits adipogenesis and prevents osteonecrosis in steroid-treated rabbits. *Joint Bone Spine*, 75(6), 696-701. [Crossref](#)
14. Pritchett JW. Statin therapy decreases the risk of osteonecrosis in patients receiving steroids. *Clin Orthop Relat Res* 2001;386:173-8. [Crossref](#)
15. Ajmal M, Matas AJ, Kuskowski M, Cheng EY. Does statin usage reduce the risk of corticosteroid-related osteonecrosis in renal transplant population? *Orthop Clin North Am* 2009;40(2):235-9. [Crossref](#)
16. Glueck CJ, Freiberg RA, Sieve L, Wang P. Enoxaparin prevents progression of stages I and II osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2005;435:164-70. [Crossref](#)
17. Glueck CJ, Freiberg RA, Wissman R, Wang P. Long term anticoagulation (4-16 years) stops progression of idiopathic hip osteonecrosis associated with familial thrombophilia. *Adv Orthop* 2015;2015:138382. [Crossref](#)
18. Chotanaphuti T, Thongprasert S, Laorungthana A. Low molecular weight heparin prevents the progression of precollapse osteonecrosis of the hip. *J Med Assoc Thai* 2013;96(10):1326-30.
19. Motomura G, Yamamoto T, Miyanishi K, Jingushi S, Iwamoto Y. Combined effects of an anticoagulant and a lipid-lowering agent on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits. *Arthritis Rheum*. 2004;50(10):3387-91. [Crossref](#)

20. Disch, AC, Matziolis G, Perka C. The management of necrosis-associated and idiopathic bone-marrow oedema of the proximal femur by intravenous iloprost. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87(4):560-4. [Crossref](#)
21. Pountos I, Giannoudis PV. The role of Iloprost on bone edema and osteonecrosis: Safety and clinical results. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17(3):225-33. [Crossref](#)
22. Song Q, Ni J, Jiang H, Shi Z. Sildenafil improves blood perfusion in steroid-induced avascular necrosis of femoral head in rabbits via a protein kinase G-dependent mechanism. *Acta orthopaedica et traumatologica turcica* 2017;51(5):398-403. [Crossref](#)
23. Russo S, Sadile F, Esposito R, Mosillo G, Aitanti E, Busco G, et al. Italian experience on use of ESW therapy for avascular necrosis of femoral head. *Int J Surg* 2015;24:188-90. [Crossref](#)
24. Wang CJ, Wang FS, Huang CC, Yang KD, Weng LH, Huang HY. Treatment for osteonecrosis of the femoral head: Comparison of extracorporeal shock waves with core decompression and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87(11):2380-7. [Crossref](#)
25. Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T. The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. A comparison of core decompression and pulsing electromagnetic fields. *Clin Orthop Relat Res* 1989;249:209-18. [Crossref](#)
26. Luben RA, Cain CD, Chen MC, Rosen DM, Adey WR. Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy low-frequency fields. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79(13):4180-4. [Crossref](#)
27. Al-Jabri T, Tan JYQ, Tong GY, Shenoy R, Kayani B, Parratt T, et al. The role of electrical stimulation in the management of avascular necrosis of the femoral head in adults: A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2017;18(1):319. [Crossref](#)
28. Li W, Ye Z, Wang W, Wang K, Li L, Zhao D. Clinical effect of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of femoral head necrosis: A systematic review and meta-analysis. *Orthopäde* 2017;46(5):440-6. [Crossref](#)