

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**METAL ÜZERİ METAL KALÇA ARTROPLASTİLERİNDE SERUM VE
İDRAR METAL İYON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erkan ALKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI

**METAL ÜZERİ METAL KALÇA ARTROPLASTİLERİNDE SERUM VE
İDRAR METAL İYON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Erkan ALKAN

Tez Danışmanı

Prof.Dr. Bülent ATILLA

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Sistematik ve bilimsel düşünme açısından bize hep örnek olan, tezin yapım aşamasındaki yönlendirmeleri ve yardımları için tez danışmanım Prof.Dr.Bülent Atilla'ya;

Asistanlığım boyunca kendisinden hem ortopediye hem de hayata dair çok şey öğrendiğim Prof.Dr.Cemalettin Aksoy'a;

Eğitim sürecinde ustalıklarından yararlandığım Prof.Dr.Mümtaz Alpaslan'a, Prof.Dr.Mazhar Tokgözoğlu'na, Prof.Dr.Muharrem Yazıcı'ya, Prof.Dr.Gürsel Leblebicioğlu'na, Prof.Dr.Ahmet Atay'a;

Her zaman ağabeyliklerini fazlasıyla yapan ve üzerimde büyük emekleri olan özellikle Yrd.Doç.Dr.Akın Üzümcügil ve Doç.Dr.Ömür Çağlar olmak üzere Doç.Dr.Mehmet Ayvaz'a, Yrd.Doç.Dr.Gökhan Demirkıran'a, Doç.Dr.Salih Marangoz'a;

Diğer bölümlere göre daha kaliteli, özverili çalışan ameliyathane, servis teknisyenlerimiz ile servis, ameliyathane ve poliklinikteki değerli başhemşirelerimiz ve hemşirelerimize çok teşekkür ederim.

Ayrıca daha önceki başasistanlarıma, kıdemlilerime, kıdemdaşlarıma ve daha kıdemsiz asistan kardeşlerime ortopedi ailesi olmamızı, kenetlenerek daha güçlü olmamızı sağladıkları için minnettarım.

Hayallerimizi ve fikirlerimizi paylaştığımız, hep yanımda olduklarını hissettiğim arkadaşlarıma;

Hayatıma girdikten sonra, hayatımı olumlu yönde değiştiren, güzelleştiren ve hiçbir zaman desteğini esirgemeyen çok sevgili Selen Alim'e;

Bugünlere gelebilmemin arkasındaki en büyük paya sahip ve başarılarımdaki en önemli itici gücüm değerli babam Ünsal Alkan'a, annem Hanım Alkan'a ve ağabeyim Volkan Alkan'a;

Ve de eğitimimizin sonsuza kadar devam edeceği bu zorlu yolda, yeni fikirleri ve sağlam duruşuyla aydınlanmamızı sağlayan ve bize yön veren Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr.Mahmut Nedim Doral'a çok teşekkür ederim.

Bu tez yapım aşamasında, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZET

Alkan E, Metal üzeri Metal Kalça Artroplastilerinde Serum ve İdrar Metal İyon Düzeylerinin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Tezi, Ankara, 2013. Total kalça artroplastisinde polietilen debrisinin neden olduğu osteoliz ve aseptik gevşeme en önemli başarısızlık nedenidir. Metal yüzeyli (MOM) kalça protez aşınması sonrası ortaya çıkan debris, polietilen yüzeyli implantlardan daha azdır. Bu yüzden aktif kişilerde MOM protez kullanımı daha önceden popülerite kazanmıştı. Ancak kan ve idrarda metal iyon düzeylerinin (kobalt, krom, molibden) zamanla arttığı görülmüştür. Doğru tribolojik dizayn aşınma oranlarında belirgin düşüş sağlar. MOM protezlerde etkili sıvı lubrikasyonunu sağlayabilmek için femoral baş çapının büyük, eklemleşme aralığının düşük ve yüzey yuvarlaklığının iyi olması gereklidir. Küçük aralık mesafeli, büyük çaplı başlar daha düşük aşınma miktarı sağlar. MOM implantlarının aşınması sonucu ortaya çıkan metal debristen salınan metal iyonları dokularda çeşitli lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkarabilir. Gecikmiş tip hipersensitivite, metallozis, ALVAL, osteoliz, DNA toksisitesi, lenfopeni, karsinojenisite gibi durumlar dikkate değer konulardır. Bu çalışma ile amaçlanan, hastaların serum ve idrarlarındaki metal iyon düzeylerini eklemleşme tipine ve implant özelliklerine göre karşılaştırmak; MOM protezlerin toksisitesini saptamak ve sonraki araştırmalara fikir vermektir. Ameliyat sonrası kontrollerine gelen 68 tane MOM kalça artroplastili hasta, yüzey replasman artroplastisi, MOM total kalça artroplastisi, bilateral protezli olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Ayrıca 10 kişilik bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Bu hastaların serum ve idrarlarında kobalt, krom ve molibden iyon düzeyleri ICP-MS analiz tekniği ile ölçülmüştür. Ayrıca hastaların lenfosit, kreatinin, Harris kalça skoru, revizyon gerekliliği de değerlendirilmiştir. Değerlendirmeler Shapiro Wilk testi, Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. Ölçüm sonuçlarında, serum düzeylerine göre YR hastalarının metal iyon seviyeleri (median sCr=1,99ppb, sCo=1,50ppb, sMo=0,29ppb) TKA yapılmışlardan (median sCr=1,73ppb, sCo=0,95ppb, sMo=0,16ppb) daha yüksek saptanmıştır. İdrar numunelerinde ise TKA'lı hastaların (median iCr=2,18ppb, iCo=6,22ppb, iMo=19,92ppb) metal iyon düzeyleri YR'lılardan (median iCr=2,01ppb, iCo=4,74ppb, iMo=16,87ppb) daha yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak protezler arasındaki çap farkına bağlı metal iyon seviyelerindeki değişimler anlamlı değildir. Protezli hastalarda revizyon etiyojisine sahip olmak ile hastaların serumlarındaki yüksek metal iyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sCr için 0,009; sCo için <0,001; sMo için <0,001). Sonuç olarak aseptik gevşeme görülen hastalarda serum metal iyonlarının düzeyleri istatistiksel olarak belirgin yüksek çıkması, metal iyon düzeylerinin bu sorunları öngörmeye prediktif olabileceğini göstermektedir. Erken tanıdaki değerini daha iyi anlamak için daha geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: metal yüzeyli, artroplastisi, metal iyon, serum, idrar, düzey

ABSTRACT

Alkan E, Evaluation of Serum and Urine Metal Ion Levels in Metal-on-Metal Hip Arthroplasty Patients, Hacettepe University Medical School, Thesis in Orthopaedics and Traumatology, Ankara, 2013. In total hip arthroplasty (THA), most important failure mechanism is the polyethylene debris leading to osteolysis and aseptic loosening. With the use of metal-on-metal (MOM) prosthesis, emerging wear debris is much lower than wear debris of conventional polyethylene-on-metal THA. Eventually, MOM prosthesis gained popularity in active patients. However, in mid- to long-term follow-ups, metal ion levels (cobalt, chromium, molybdenum) seem to be elevated in serum and urine. Improved tribologic design provides significant decrease in wear rates. In MOM arthroplasty, to provide effective fluid lubrication mode, there must be larger head diameter, lower clearance and better sphericity. Prosthesis with lower clearance and larger heads have lower volumetric wear. Metal ions, released from metal wear debris, may lead to local and systemic effects in tissues such as delayed type hypersensitivity, metallosis, ALVAL, osteolysis, DNA toxicity, lymphopenia, carcinogenicity and these situations should be concerned. Aims of this study were to compare metal ion levels in patients' serum and urine according to the articulation type and implant characteristics, to detect MOM implant toxicity and to give an idea for the latter studies. In this study, 3 groups (total patient count=68) are formed as patients with hip surface replacement, patients with MOM THA and patients with bilateral MOM prosthesis. A control group was consisted of age-matched healthy individuals (n=10). By using ICP-MS, analysis of the patients' serum and urine metal ion levels were evaluated. Also evaluations of lymphocyte count, creatinin, Harris Hip Score, etiologies of revisions were done. Statistical analysis was done by using Shapiro Wilk test, Kruskal Wallis test and Mann Whitney U test. Serum metal ion levels were higher in the surface replacement group (median sCr=1,99ppb, sCo=1,50ppb, sMo=0,29ppb) than total hip arthroplasty group (median sCr=1,73ppb, sCo=0,95ppb, sMo=0,16ppb). But urine metal ion levels were detected higher in the total hip replacement group (median uCr=2,18ppb, uCo=6,22ppb, uMo=19,92ppb) than the surface replacement group (median uCr=2,01ppb, uCo=4,74ppb, uMo=16,87ppb). The correlation between larger diameter and metal ion levels, was measured as statistically insignificant. But increasing metal ion levels were correlated with revision, and this was statistically significant. Higher values of metal ion levels could predict early implant failure and indicate revisions before marked clinical deterioration. To better understand diagnostic value of metal ion levels, there should be studies with large numbers of patients.

Key words: metal-on-metal, metal surface, arthroplasty, metal ion level, serum, urine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar.....	xiv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İNSAN VÜCUDUNDA METALLER	3
2.1.1 Kobalt	3
2.1.2 Krom	3
2.1.3 Molibden.....	4
2.2 METALLERİN ORGAN SİSTEMLERİNE ETKİLERİ.....	5
2.2.1 Sistemik Toksikoloji.....	5
2.2.2 Kan.....	5
2.2.3 İmmün Sistem.....	5
2.2.4 Karaciğer.....	5
2.2.5 Böbrek.....	6
2.2.6 Solunum Sistemi.....	6
2.2.7 Sinir Sistemi.....	6
2.2.8 Kardiyovasküler Sistem.....	6
2.2.9 Kas iskelet Sistemi.....	7
2.2.10 Endokrin Sistem	7
2.2.11 Görme ve Duyma Sistemleri.....	7

2.2.12 Cilt.....	7
2.2.13 Üreme Sistemi.....	8
2.2.14 Gelişimsel Toksikoloji.....	8
2.2.15 Karsinogenez.....	9
2.3 BİYOMEKANİK	10
2.3.1 Kalça Replasmanı Sonrası Biyomekanik.....	10
2.3.1.1 Rotasyon Merkezi.....	10
2.3.1.2 Anteversiyon.....	11
2.3.1.3 Ofset.....	11
2.3.1.4 Bacak Uzunluğu.....	12
2.3.1.5 Eklemleşen Yüzeylerin Çapı.....	13
2.3.1.6 Eklemleşme Tipi.....	13
2.3.1.7 Asetabular İnklinasyon.....	14
2.3.1.8 Örtünme Arkı (Arc of Cover).....	15
2.4 METAL YÜZEYLİ KALÇA PROTEZİ (MOM).....	17
2.4.1 Tarihi Gelişim ve Giriş.....	17
2.4.2 Protezler.....	19
2.4.2.1 MOM Total Kalça Artroplastisi.....	19
2.4.2.2 Yüzey Replasman Artroplastisi (YR).....	21
2.4.3 Metal İyon Düzeyleri.....	24
2.4.3.1 Yüzey Çapı ve Metal İyon Düzeyi İlişkisi (YR Literatürü).....	27
2.4.3.2 Yüzey Çapı ve Metal İyon Düzeyi İlişkisi (MOM TKA Literatürü).....	28
2.4.4 Lokal ve Sistemik Etkiler.....	29
2.4.4.1 Metal Hipersensitivitesi.....	29
2.4.4.2 Lokal Doku Reaksiyonu.....	31

2.4.4.3	Gevşeme.....	36
2.4.4.4	Osteoliz	36
2.4.4.5	Hücresel, Mutajen & Kanserojen Etkiler.....	37
2.4.4.6	T Hücre Lenfopenisi.....	40
2.4.4.7	Metal Debris.....	40
2.4.4.8	Metallozis.....	41
2.4.4.9	Psödötümör.....	41
2.4.4.10	Hamilelikte Etkisi.....	42
2.4.4.11	Diğer Etkiler.....	43
2.5	TRİBOLOJİ	44
2.5.1	Tarihi Gelişim.....	44
2.5.2	Biyotriboloji.....	45
2.5.2.1	Yüzey pürüzlülüğü.....	49
2.5.2.2	Sürtünme.....	50
2.5.2.3	Lubrikasyon.....	54
2.5.2.3.1	Sıvı (Hidrodinamik) Lubrikasyon	55
2.5.2.3.2	Sınır Lubrikasyon.....	55
2.5.2.3.3	Karma Lubrikasyon.....	56
2.5.2.3.4	Elastohidrodinamik Lubrikasyon	57
2.5.2.4	Aşınma.....	64
3.	MATERYAL VE METOD.....	69
4.	BULGULAR.....	73
5.	TARTIŞMA.....	84
5.1	KAN DÜZEYLERİ.....	85
5.2	İDRAR DÜZEYLERİ.....	88

5.3 ASETABULAR İNKLINASYON.....	89
5.4 LENFOPENİ.....	90
5.5 HARRİS KALÇA SKORU VE FONKSİYON.....	90
5.6 BİLATERALİTE.....	91
5.7 REVİZYON.....	91
6. SONUÇ.....	93
7. KAYNAKLAR.....	94

KISALTMALAR

YR	yüzev replasmanı
MOM	metal-üzeri-metal (metal-on-metal)
COC	seramik-üzeri-seramik (ceramic-on-ceramic)
POM	metal-üzeri-polietilen (polyethylene-on-metal)
POC	seramik-üzeri-polietilen (polyethylene-on-ceramic)
COM	metal-üzeri-seramik (ceramic-on-metal)
TKA	total kalça artroplastisi
FDA	Food and Drug Administration
KMD	kemik mineral dansitesi
DEXA	dual enerji X-ray absorpsiyometri
FAS	femoroasetabular sıkışma (impingement)
Co	kobalt
Cr	krom
Mo	molibden
ALVAL	aseptik lenfosit-baskın vaskülit ilişkili lezyon (aseptic lymphocyte dominated vasculitis associated lesion)
OA	osteoartrit
UHMWPE	ultra yüksek molekül ağırlıklı PE (ultra high molecular weight PE)
PE	polietilen
Å	angstrom ($1\text{Å}=10^{-10}\text{ m}$)
ESR	eritrosit sedimentasyon hızı
CRP	C reaktif protein
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
BT	bilgisayarlı tomografi
TAL	transvers asetabular ligament

GKD	gelişimsel kalça displazisi
CrN	krom nitrit
CrCN	krom-karbon nitrit
ICP-MS	indüktif olarak eşlenen plazma kütle spektrometrisi (inductively coupled plasma mass spectrometry)
GF-AAS	grafit fırını atomik absorpsiyon spektrometrisi (graphite furnace atomic absorption spectrometry)
DNA	deoksiribonükleik asit
RNA	ribonükleik asit
ERK	eklem reaksiyon kuvveti
IL	interlökin
MHC	major histocompatibility complex
TNF	tumor necrosis factor

ŞEKİLLER

- Şekil 2.1** Ayakta dururken femoral ofset konseptini gösteren basit şema
- Şekil 2.2** Tek adımdaki sürüklenme mesafesi ve yürüme sırasında yük alan yüzeyin göreceli hızı
- Şekil 2.3** Asetabular inklinasyon
- Şekil 2.4** Örtünme arkı
- Şekil 2.5** MOM TKA yapılmış hasta
- Şekil 2.6** Femoral komponent steminin çevresinde aseptik gevşeme
- Şekil 2.7** YR artroplastisi yapılmış femur boyun kırıklı hasta
- Şekil 2.8** MOM protezli bir hastamızın ense saçlı derisindeki metal hipersensitivitesine bağlı dermatiti
- Şekil 2.9** Hücresel düzeyde aşınma ve osteoliz ilişkisi
- Şekil 2.10** Periprostatik dokuda lenfositik agregasyon alanları
- Şekil 2.11** Revizyon hastalarımızdan birinin intraoperatif görüntüsü, ALVAL
- Şekil 2.12** İkinci vakadan alınan kapsüler dokunun fotomikrografisi
- Şekil 2.13** Aseptik gevşeme
- Şekil 2.14** Çeşitli tipteki protezlerin metal iyon salınımına neden olan komponent bileşikleri
- Şekil 2.15** Temas bölgelerinde aşınma debris üretilen tipleri
- Şekil 2.16** Kalça implantının şematik çizimi
- Şekil 2.17** Sürtünme faktörleri ve ilişkili lubrikasyon rejimleri
- Şekil 2.18** Hidrodinamik lubrikasyon
- Şekil 2.19** Sınır lubrikasyon
- Şekil 2.20** Lubrikasyon modelleri ve özellikleri
- Şekil 2.21** Elastohidrodinamik lubrikasyon
- Şekil 2.22** Aralık mesafesine göre temas çeşitleri
- Şekil 2.23** Yorgunluk aşınması
- Şekil 2.24** Adezif aşınma
- Şekil 2.25** Abrazif aşınma tipleri
- Şekil 4.1** Serum krom düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği
- Şekil 4.2** Serum kobalt düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-

çizgi (box-plot) grafiği

Şekil 4.3 Serum molibden düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği

Şekil 4.4 İdrar krom düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği

Şekil 4.5 İdrar kobalt düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği

Şekil 4.6 İdrar molibden düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği

TABLolar

- Tablo 2.1** Günlük aktivitelerde gereken kalça eklem hareket açıklıkları
- Tablo 2.2** Ortopedik implantlarda kullanılan çeşitli üretim tekniklerinden sağlanan yüzeylerin R_a değerleri
- Tablo 2.3** Mühendislik ve biyomühendislik uygulamalarındaki yüzeylerin R_a değerlerinin karşılaştırması
- Tablo 2.4** Kalça artroplastisinde farklı yüzey seçeneklerinin R_a değerleri ile kompozit R_a değerleri
- Tablo 2.5** Kuru temasta materyallerin sürtünme katsayıları
- Tablo 2.6** Kalça protezinde farklı eklem yüzeylerinin sürtünme faktörleri
- Tablo 2.7** Kalça protezlerinde bovin serumu varlığında farklı yüzeylerin sürtünme faktörleri
- Tablo 2.8** MOM kalça protezinde λ oranı ve lubrikasyon modeli belirlenmesi
- Tablo 2.9** COC kalça protezinde λ oranı ve lubrikasyon modeli belirlenmesi
- Tablo 2.10** Total kalça protezi ile YR protezi film kalınlıklarının karşılaştırması (benzer MOM yüzeyler)
- Tablo 2.11** MOM YR protezlerinde aralık mesafesinin lubrikan film kalınlığı üzerine etkisi
- Tablo 2.12** Simülatörlerde test edilen kalça protezlerinin volümetrik aşınma hızları
- Tablo 4.1** Çalışma gruplarının sayısal dağılımı
- Tablo 4.2** YR protezi yapılmış hastalar
- Tablo 4.3** MOM TKA yapılmış hastalar
- Tablo 4.4** Bilateral kalça protezli hastalar
- Tablo 4.5** Çalışma gruplarının yaş, numune alınma tarihi (NAT), serum ve idrar metal iyon düzeylerinin median değerleri
- Tablo 4.6** Çalışma gruplarının median kreatinin, BUN (kan üre nitrojeni), lenfosit ve Harris kalça skoru değerleri
- Tablo 4.7** Serum ve idrarda ölçülen metal iyon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması ve p-değerleri
- Tablo 4.8** Revizyon etiyojisine sahip protezli hastaların serum ve idrar metal iyon düzeyleri

Tablo 4.9 Gruplara göre revizyon nedenleri ile metal iyon seviyesi korelasyonunu gösteren p-değerleri

Tablo 4.10 Protezli hastaların artan metal iyon düzeylerinin revizyon nedenleri ile ilişkisi

Tablo 4.11 Harris kalça skoruna göre 2 gruba ayrılmış hasta gruplarının metal iyon düzeyi dağılımının tanımlayıcı istatistiği

Tablo 4.12 Metal iyon düzeyi yüksekliği ile Harris kalça skoru 80 puanın altında olduğu hastaların ilişkisini gösteren p-değeri tablosu.

Tablo 4.13 Tek tarafa protez yapılan hastalar ile çift taraflı protezi olan hastaların metal iyon düzeyi dağılımlarının tanımlayıcı istatistiği

Tablo 4.14 Metal iyon düzeyleri ile bilateralitenin etkisi karşılaştırmasının p-değerleri

1. GİRİŞ

Modern kalça artroplastisinin yapılmaya başlanması ile kalça protezleri belirgin bir şekilde ağrıyı giderip fonksiyonu iyileştirmiştir ¹. Bu yararları sayesinde son yarım yüzyıldır ortopedik ameliyatların içinde en başarılılarından biridir. Başarılar, daha genç ve aktif hastalara umut kaynağı olmuştur. İmplant tasarımında, materyalinde, cerrahi tekniğinde ve anestezisindeki ilerlemeler artroplastinin dayanıklılığını ve ömrünü arttırmış, komplikasyon görülme sıklığını azaltmıştır.

Uzun ömürlülüğü olumsuz etkileyen esas faktör osteoliz sonucu aseptik gevşeme gelişmesidir. Bu sürecin eskiden kemik çimentosuna bağlı geliştiğine inanılırdı. Fakat sonradan PE debrisinin esas neden olduğu bulunmuştur. PE'nin submikron düzeyindeki partiküllerinin, baskın olarak makrofajlarca yürütülen inflamatuvar süreci başlattığı ve devam ettirdiği görülmüştür. Bu süreç sonucunda periprostetik kemikte osteoklastik rezorpsiyon gelişir. Böylece azalmış kemik stoğu ile beraber revizyon prosedürü gerektiren ağırlı gevşemiş implant ortaya çıkabilir ya da sessiz asemptomatik gevşeme ile beraber periprostetik kırık ortaya çıkabilir ².

Çalışmalarda PE aşınma hızının, protezin kalçada bulunduğu süre ile ilişkili olmadığı, onun yerine hastanın aktivite düzeyinden etkilendiği gösterilmiştir. Her geçen 10 yılda hastanın aktivite düzeyi %10-15 azalır, dolayısı ile aşınma bakımından geleneksel implantlarla TKA'nin mümkün olduğunca daha ileri yaşlarda yapılması daha uygundur. Geleneksel implantlar, gençlere uygulandığında ilişkili risklerle beraber çoklu revizyon cerrahisi geçirme şanssızlığı artmaktadır.

Mekanik yetmezlik çok faktörlüdür; materyale, tasarımına, yüzey düzgünlüğüne, kemik kalitesine ve aşınma debrisini sonucu gelişen biyolojik cevaba bağlıdır ^{3,4}.

POM eklemleşmesinden kaynaklanan PE debrisini en sık rastlanan doku reaksiyonuna neden olmaktadır. Aşınma debrisinin fagositozu inflamatuvar bir reaksiyon başlatır. Bu reaksiyonda sitokinler ve inflamatuvar mediatörler salınmaktadır. Fokal kemik rezorpsiyonu özellikle osteoklastlarca gerçekleştirilir. Bir kez osteoliz geliştikten sonra ilerleme eğilimindedir ve implant başarısızlığına yol açabilmektedir ⁵. Osteolitik aşınma debrisini üretimine en büyük direnci gösterecek eklemleşme yüzeylerinin (MOM ve COC gibi) kullanımı uygun olacaktır ⁶. İn vitro

testlerde ve çalışmalarda, çıkarılan implantlarda ve sinovyal sıvıda MOM yüzeylerin POM protezlere göre daha minimal erken aşınma ve daha düşük periprotetik osteoliz insidansı sağladığı gösterilmiştir ^{7,8}.

COC protez uygulanmış hastalarda normal iyon düzeylerinin varlığı ile immünolojik değişikliklerin görülmemesi ilişkilidir. Düşük aşınma hızı olan, az miktarda osteoliz yapan ve iyi klinik sonuçları olan modern seramik yüzeyli protezler araştırmaya değer görülmektedir ^{9,10}.

Seramik ve metal yüzeylerde iyon konsantrasyonları ile cinsiyetin arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır ¹¹. Metal yüzeylerin kullanıldığı hastalarda kan metal iyon düzeylerinin seramik ve PE kullanılan hastalara göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Hastaların yaşı ve takip süreleri ile metal iyon konsantrasyonları arasında hiçbir korelasyon saptanamamıştır ¹¹.

Eklemleşme yüzeyi seçimi, aktivite düzeyi, anatomi, yaş, genel sağlık durumu ve hasta beklentileri gibi kişisel hasta faktörleri göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İNSAN VÜCUDUNDA METALLER

Metal yüzeyli implantlarda kullanılan alaşımların temel elementleri kobalt ve kromdur. Bunlar vücut için eser ve temel elementlerdir, çeşitli metabolik aktiviteler için gereklidirler. Molibden ise alaşımda daha düşük bir oranda olmasına rağmen alaşımanın önemli bir komponentidir.

MOM implantlı hastalar, protezli yaşamları boyunca yüksek metal düzeylerine maruz kalacaktır. Olumsuz klinik etkilerin net olarak kanıtlanamamasına rağmen çeşitli organ sistemlerini etkileyeceği endişesi devam etmektedir.

2.1.1 Kobalt

Kobalt, 1735 yılında Georg Brandt tarafından keşfedilmiştir. Atom numarası 27, simgesi Co olan elementtir.

Kobalt, vitamin B₁₂ olarak da bilinen kobalaminin mineral bileşenidir ve sentezinde gereklidir. Kobaltın, eritrosit oluşumunda ve sinir dokusunun devamını sağlamadaki görevleri bilinmektedir¹². Ayrıca tiroid bezinin büyümesini de uyarmaktadır. Kobalt yetersizliğinde, tip I monodeiyodinaz aktivitesinde ve T₃ seviyesinde düşüş görülebilir¹³. Aynı zamanda kobalt fazlalığında guatr ve kardiyomyopati gelişeceğine inanılmaktadır¹⁴.

MOM protezler sonrası görülen T-hücre lenfopenisinden esasen sorumlu metal olduğu düşünülmektedir. Tüm lenfosit alt tiplerindeki lenfosit sayılarını etkileyebildiği gösterilmiştir¹⁵. Çok yüksek kobalt düzeylerinde kronik böbrek yetmezliği de gelişebilir¹⁶.

Tietz Textbook of Clinical Chemistry'den bakılan referans değerlere göre kobalt kanda 0-2 µg/L, idrarda 0-2 µg/L düzeylerinde bulunmaktadır.

2.1.2 Krom

Metalik bir element olan kromun atom numarası 24, simgesi Cr'dir. Krom çok sert olması nedeniyle, metallere sertlik sağlanması ve zırhlı araç yapımı için kullanılır. En önemli kullanım alanı Ni ile beraber paslanmaz çeliklerdedir. Oluşturduğu kromoksit tabakası çelik yüzeyini film tabakası gibi kaplar ve kimyasal

korozyona karşı dayanıklılık sağlar. Doğada +3 yüklüdür, indirgenme reaksiyonuyla +6 değerlik alır.

Krom, insüline hücresel cevabın gelişmesine ve glukozun hücre içine alınmasına yardım etmektedir. Ayrıca hücrenin tüm enerji fonksiyonlarında rol almaktadır. Krom iyon düzeylerini kontrol etmede idrar ile atılım etkin bir yoldur. Ancak idrarla yeterli atılım olmadığında artan krom dokularda ve özellikle eritrositlerde artmaktadır ¹⁷.

Tietz Textbook of Clinical Chemistry'den bakılan referans değerlere göre krom kanda 0,7-28 µg/L, idrarda 0-3 µg/L düzeylerinde bulunmaktadır.

2.1.3 Molibden

Molibden, periyodik cetvelde atom numarası 42 ve simgesi Mo olan elementtir. İsveçli kimyacı Peter Jacob Hjelm 1782'de molibdeni, Yunanca "kurşuna benzer" anlamına gelen *molybdos* sözcüğünden esinlenerek adlandırmıştır.

Üretilen molibdenin üçte ikisinden fazlası alaşımlarda kullanılır. Sağlık sektöründe protez ve dental implant materyalleri içinde Co-Cr-Mo alaşımları olarak kullanılırlar. Bu alaşımlardaki molibden, dayanıklılık ve korozyona direnç sağlar.

Molibdenin biyolojik fonksiyonları genelde bakır metabolizması ile ilişkilidir. Bakır ile ilişkili olmayan fonksiyonlarının en önemlileri şunlardır: ksantin oksidaz, aldehid oksidaz ve sülfid oksidaz enzimlerinin yapısına ayrıca sitokrom C ile ksantin oksidaz reaksiyonuna ve aldehid oksidaz ile sitokrom C'nin indirgenme reaksiyonuna katıldığı kaydedilmektedir. Bunlardan başka; büyüme, hücresel solunum, pürin ve demir metabolizmasına da katıldığı belirtilmektedir ¹⁸.

Molibdenin zehirleyici özelliği, laboratuvar verilerine göre, ağır metallere oranla daha düşüktür. İnsanlarda molibdenin yaratacağı akut zehirlenme, gerekli doz çok yüksek olduğundan olası değildir. Maden, arıtma ve kimya tesislerinde molibdene maruz kalınmadan dolayı zehirlenme potansiyeli varsa da bugüne dek herhangi bir vakaya rastlanmamıştır.

Tietz Textbook of Clinical Chemistry'den bakılan referans değerlere göre molibden kanda 0-10 µg/L, idrarda 8-34 µg/L düzeylerinde bulunmaktadır.

2.2 METALLERİN ORGAN SİSTEMLERİNE ETKİLERİ

2.2.1 Sistemik Toksikoloji

Artroplasti hastalarında metallerin sistemik etkileri üzerine çok az kanıtlanmış veri mevcuttur.

2.2.2 Kan

Hem alüminyum hem de krom hücrel demir kullanımını bozabilme yeteneği ile hemoglobin ve hematokrit düzeylerindeki değişimi indükleyebilir. Böbrek hastalarında, bozulmuş alüminyum klirensi mikrositik anemi gelişimi ile ilişkilidir ¹⁹.

2.2.3 İmmün Sistem

Ortopedik metallerin iyonları ile ilişkili etkiler, T-hücre, B-hücre ve makrofaj fonksiyonunda değişim, sitokin salınımında değişim immünojenik bileşenlerin oluşumu ve direk immünotoksiteyi içerir. Özellikle CD8+ T hücreleri olmak üzere dolaşımdaki lenfositlerde belirgin düşüş MOM eklem yüzeyli hastalarda gözlenmiştir, fakat bu düşüş ile serum metal konsantrasyonları arasında doğrusal bir ilişki saptanmamıştır ²⁰. POM protezli hastalarda, krom konsantrasyonu ile dolaşımdaki CD4+ T hücreleri ve CD20+ B hücrelerinin sayısı ters ilişki bildirilmiştir, ayrıca düzeylerden bağımsız olarak myeloid hücrelerde ve CD8+ T hücrelerde sabit bir düşüş gözlenmiştir ²¹.

2.2.4 Karaciğer

İnsanlarda yüksek miktarda kromun (Cr VI) alımından sonra, vücuttaki çok yüksek metal düzeylerine cevaben de geliştiği gibi karaciğerde genelde hepatoselüler nekroz gelişir. Deney hayvanlarında patolojik değişikliklerin kanıtlanamamış olmasına rağmen, alüminyuma maruziyet sonrası portal inflamasyon ve oksidatif stres gözlenmektedir ²².

2.2.5 Böbrek

Deney hayvanlarında ve insanlarda krom, proksimal renal tübüllerin epitelyal hücrelerinde konsantre edilir ve renal fonksiyonu bozabilir, tübüler nekrozu indükleyebilir ve belirgin interstisyel değişiklikler yapabilir²³. Mesleki bakımdan Cr VI'ya maruz kalan kişilerde tübüler disfonksiyon saptanmıştır²⁴. Alüminyum, nikel ve kobalt böbrek tarafından hızla atılır, bu yüzden toksisite gelişebilmesi için çok yüksek dozlar gerekmektedir.

2.2.6 Solunum Sistemi

Mesleki maruziyetin sıklığı, astım ve inflamatuvar durumların insidansının artması nedeniyle, kobalt, nikel ve kroma maruziyetin solunum sistemi üzerine etkileri sıkça belgelenmiştir²⁵. Bu etkiler, krom ve nikel içeren metal dumanlarına defalarca maruz kalan paslanmaz çelik kaynakçılarında sıkça gözlenmiştir²⁶. Solunum sisteminin toksisitesi daha çok solunum maruziyetiyle ilişkilidir.

2.2.7 Sinir Sistemi

İnsanlarda alüminyum intoksikasyonuna atfedilen nörolojik klinik durumlar hafıza kaybı, seğirme, ataksi ve nörofibriller dejenerasyon gibi patolojilerdir. Amyotrofik lateral skleroz, parkinsonian demans, dializ ensefalopatisi ve Alzheimer hastalığı gibi bazı nöropatolojik durumların gelişiminde beyindeki alüminyum birikiminin ilişkisi olabilir. Alüminyum, sıklıkla sinir iletisini azaltan, nöronal dejenerasyonu arttıran ve demir ile indüklenen oksidatif hasarı arttıran, β -amiloid birikimini ve agregasyonunu arttıran değişikliklerle ilişkilidir²⁷. İn vitro olarak kobaltın (Co II) β -amiloidsekresyonunu arttırdığı saptanmıştır. Deney hayvanlarının beyinlerinde krom (Cr VI) maruziyeti sonrası beyinde oksidatif hasar geliştiği gözlenmiştir²⁸.

2.2.8 Kardiyovasküler Sistem

Kobaltın myokardiumda birikimi kardiyomyopatiye yol açabilir. Bu durum, kobaltın bir zamanlar birada köpük stabilize edici ajan olarak kullanılmasıyla 1966'da saptanan "bira içicileri" kardiyomyopatisi ile kanıtlanmıştır¹⁴.

2.2.9 Kas İskelet Sistemi

Kemikte alüminyum birikimi, osteomalazi, kemik ağrısı, patolojik kırıklar, proksimal myopati ve D vitamini tedavisine yanıtızsızlık gibi durumlara yol açabilmektedir. Ortopedik metal partikülleri ve çözünebilir metal bileşikleri kemik remodelizasyonunu etkileyecek şekilde osteoblast fonksiyonlarını bozabilmektedir ²⁹.

2.2.10 Endokrin Sistem

Alüminyum, krom, kobalt, nikel ve vanadyum hücrel östrojen reseptörlerine bağlanabilir ve anormal östrojen sinyalizasyonuna neden olabilir. Nikel, krom, kobalt ve alüminyum üreme hücreleri üzerindeki direk etkiye bağlı olarak, deneysel modellerde seks hormonu üretimi ve dolaşımını değiştirme kapasitesine sahiptir ³⁰. Ayrıca kobalt, tirozin iyodinaz enziminin inhibisyonu ile tiroksin hormonuna iyot katılımını inhibe eder, bu da hipotiroidizmi indükleyebilir ³¹.

2.2.11 Görme ve Duyma Sistemleri

Deney hayvanlarında yüksek konsantrasyonlarda kobalt, nikel ve alüminyum ciddi retinal dejenerasyona neden olabilir ³². Kobalt-krom-molibdenden oluşmuş femoral baş komponentinde aşırı aşınma olan bir hastanın serum ve beyin-omurilik sıvısında kobalt düzeyleri sırası ile 398µg/L ve 3,2µg/L bulunmuştur ³³. Bu hastada görme kaybı, işitme azlığı, ayakta uyuşukluk ve dermatit geliştiği saptanmıştır.

2.2.12 Cilt

Metallerce indüklenen cilt reaksiyonları kontakt dermatit, ürtiker ve vaskülit gibi durumları içerebilir. TKA'li hastalarda dermal reaksiyonların ve metallere gelişen pozitif deri testlerinin insidansı stabil protezlerde %15 iken gevşek protezlerde %50 olarak saptanmıştır, bu da genel popülasyondaki oranın üzerindedir

2.2.13 Üreme Sistemi

Deneysel hayvan modellerinde kronik krom maruziyetinin fertilité üzerine olumsuz etkileri belirlenmiştir ³⁵. Bu etkiler, azalmış sperm sayısı, epitelyal dejenerasyon, sperm anomalileri, azalmış follikül ve ova sayısı, gerilemiş folliküllerin sayısında artış gibi olumsuz durumları içerir. Paslanmaz çelik işçileri üzerinde yapılan geniş epidemiyolojik bir çalışmada, krom maruziyeti ile sperm kalitesi arasında belirgin bir nedensel ilişki saptanmamıştır, fakat krom sülfat üretim işçilerinde kan krom düzeyleri ile morfolojik olarak anormal sperm insidansında belirgin pozitif bir ilişki saptanmıştır ³⁶. Protez kaynaklı metallerin üreme sistemi üzerine olası etkilerini araştıran çalışmalar çok azdır. Erkeklerde özellikle önemlidir ve ortopedik metallerin fertilité üzerine etkilerini belirleyebilmek için öncelikle sperm analizleri ile değerlendirilmelidir.

2.2.14 Gelişimsel Toksikoloji

Hayvan deney çalışmalarında krom, kobalt, nikel, vanadyum ve alüminyum gibi birkaç metalin gelişimsel toksisiteye yol açabileceği belirtilir ³⁷. Gebelik öncesi ve sonrası kroma maruz bırakılan farelerde, implantasyon sayısının ve konsepsiyondan sonra fetüs yaşayabilirliğinin etkilenebildiği görülmüştür ³⁵. Birçok metal, krom, nikel, vanadyum gibi, teratojenik malformasyon gelişimini etkileyebilir ³⁷.

Büyük bir çalışmada ³⁸, erkek paslanmaz çelik işçilerinin çocuklarında konjenital malformasyon ve kanser insidansında belirgin bir artış saptanmadığı belirtilmiştir. Fakat bu hastaların yer aldığı takip çalışmasında ³⁹, erkek işçilerin eşlerinde spontan düşük riskinin belirgin olarak arttığı saptanmıştır.

On üç kadın artroplasti hastasının yer aldığı bir çalışmada ⁴⁰, gebelik ilişkili komplikasyonların insidansının genel popülasyondan farklı olmadığı saptanmıştır.

Artroplasti hastalarının, eşlerinin ve yavrularının yakın epidemiyolojik takibi ölü doğumlardaki, spontan düşüklüklerdeki, doğum defektlerindeki ve çocukluk çağı kanserlerindeki herhangi bir artışı gösterebilecektir.

2.2.15 Karsinogenez

Hem artroplasti hastalarında hem de kaynakçılarının dolaşımındaki lenfositlerin kromozomlarında anormalliklerin insidansında artış olduğu belirlenmiştir ⁴¹. Bu bulgunun önemi ve kanser insidansında artış ile ilişkisinin olup olmadığı bilinmemektedir, fakat metallerce indüklenen DNA hasarının karsinogenez yol açabileceği gittikçe kabul gören bir görüştür. Krom gibi mesleki metal maruziyetinin artan kanser riski ile ilişkisi mevcuttur ⁴². Norveç'te TKA hastaları üzerine yapılan çalışmalarda ⁴³, hematopoietik, prostat, endometriyal kanser ve malign melanom insidansında küçük fakat anlamlı artışlar saptanmıştır. Kimyasalların insanlarda neden olduğu kanser gelişim riski üzerine bilgiler yayımlayan Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (2004), krom (Cr VI) ve nikeli (Ni II) kanserojen, metalik nikeli ve çözünebilir kobaltı olası kanserojen, metalik krom ve krom bileşenlerini sınıf dışı olarak kategorilere ayırmıştır.

2.3 BİYOMEKANİK

Doğal kalçanın kemik yapıları ve ligamentleri top-soket eklem temelinin oluşturur. Bu yapı kalçanın anterior/posterior, medial/lateral translasyonunu, sublüksasyonunu ve dislokasyonunu kısıtlar, fakat günlük normal aktivitelere genelde izin verir. Serbestçe yaptığı 3 rotasyon derecesi mevcuttur (fleksiyon/ekstansiyon, abdüksiyon/addüksiyon, internal/eksternal rotasyon). Eklem yüzeyleri, çok düşük sürtünme katsayısı olan hyalin kıkırdaktan oluşur. Kalça eklemi hem statik hem de dinamik postürde vücut ağırlığını destekler. Stabiltede, translasyonu kısıtlayan (kemiksel faktörler) yüksek yüzey uyumu, rotasyonel kontrolü sağlayan kuvvetli bağlar ve kaslar (yumuşak doku faktörleri) etkilidir. Bu sayede insanlar bipedal postür sağlar⁴⁴. Kalça eklem hareket açıklığı, normalde günlük aktiviteler için gerekenden fazladır.

	Yapılabilen	Yürüme	Ayakkabı bağlama	Merdiven
Fleksiyon/ekstansiyon	140/30°	30/15°	129°	40/0°
İç/dış rotasyon	90/90°	4/9°	13° dış rot.	
Abdüksiyon/addüksiyon	90/30°	7/5°	18° abd.	

Tablo 2.1 Günlük aktivitelerde gereken kalça eklem hareket açıklıkları⁴⁵

2.3.1 Kalça Replasmanı Sonrası Biyomekanik

Kalça replasmanında amaç, yumuşak dokuları hastalık öncesi gerimine, pozisyonuna ve anatomisine restore etmektir. Bunu da kalçanın orjinal anatomisini ve implantların doğru yerleştirme prensiplerini anlayarak sağlayabiliriz. Kalça replasmanı sırasında komponentlerin doğru pozisyonu, modern total kalça artroplastisi başarısı için en önemli faktörlerden biridir. Son 20 yıldaki gelişmeler, veriler ve çalışmalarla daha iyi hale getirilip bu sayede protezlerin aşınma özellikleri de geliştirilmiştir. “Normale yakınlık” kavramı kalça rotasyon merkezi pozisyonu, anteversiyon (femoral ve asetabular komponentlerin), ofset ve bacak uzunluğu alanlarında sağlanmalıdır.

2.3.1.1 Rotasyon Merkezi

Kalça rotasyon merkezi, femur başının geometrik merkezidir. Dikkatli bir biçimde cerrahi öncesi planlama, ölçme, ölçeklendirme ve implant seçimi yapılarak

TKA rotasyon merkezi hastalık öncesi kalça rotasyon merkezi konumuna yerleştirilmelidir. Modern modüler kalça protezleri, uygun boyun uzunluğu, boyun-şaft açısı ve boyun ofseti seçimine izin verir.

Gelişimsel kalça displazisi (GKD) varlığında, rotasyon merkezi farklı miktarlarda proksimal yerleşimlidir. Artroplasti sırasında kalça merkezinin gerçek asetabulumda restorasyonu hem anatomik hem de biyomekanik avanajlar sağlar ve genelde en iyi kemik stoğu da gerçek asetabulumda bulunur. Kemik stoğunun iyi olması asetabular kapın yeterli örtünmesini ve medializasyonuna izin verir. Kapın gerçek asetabulumda yerleştirilmesi aynı zamanda abdüktör kaslar için olan kaldıraç kolunun artmasını sağlar ve böylece biyomekanik parametreler restore edilir. Yüksek kalça merkezi (high hip center) ve kap lateralizasyonunun erken başarısızlıkla ilişkisi mevcuttur⁴⁶.

2.3.1.2 Anteversiyon

Anatomik (TAL gibi) belirteçler sayesinde asetabular kapın ve femoral stemin anteversiyonu, hastanın normal anatomisini yansıtacak şekilde yerleştirilir ve kombine edilir. Böylece sıkışma olmadan yeterli eklem hareket açıklığı da sağlanmış olur. Asetabular kapın göreceli retroversiyonda yerleşimi dislokasyona meyil oluşturur. Özellikle posterior yaklaşım olduğunda meydana gelir, çünkü cerrahi sonrası posterior yapılarda zayıflık görülebilir ve bacak iç rotasyona geldiğinde anterior sıkışma meydana gelişebilir. Femoral stemin anteversiyonu da hem eklem hareket açıklığı için hem de ofseti azaltması bakımından önemlidir.

2.3.1.3 Ofset

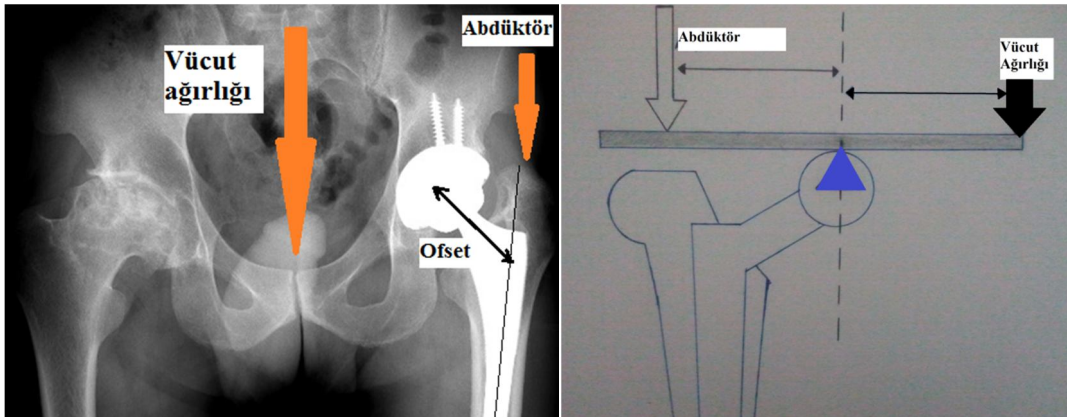
Kalça eklemine normal fonksiyonunu oluşturabilmek için TKA'ndeki önemli kriterlerden biri femoral ofsettir. Femoral ofset, kalça eklemine rotasyon merkezi ile femurun anatomik aksı (trokanter majörün tipi ya da medüller kanalın ortası) arasındaki mesafedir⁴⁷. Kap pozisyonu, femoral stem tercihi ve pozisyonu TKA sonrası ofseti etkiler.

Asetabular kapın medailizasyonu ya da lateralizasyonu femur başı merkezini değiştirerek ofsette değişikliğe neden olur.

Abdüktör kasların moment kolu femoral ofsetin miktarı ile doğru orantılıdır. Ofset mesafesi arttıkça vücut ağırlığını dengelemek için gereken abdüktör kas kuvveti azalmaktadır. Böylece abdüktör kasların etkinliği artmaktadır. Bu durumda kalçada, daha az abdüktör kas kuvvetinin kullanılması ve vertikal yönde ekleme etkileyen kuvvetlerin toplamının azalmasıyla eklem reaktif kuvveti de azalmaktadır.

Azalmış ofset, kaldıraç kolunu azaltarak abdüktör kas disfonksiyonuna neden olur. Vücut ağırlığını dengelemek için daha fazla kas kuvveti gerekmektedir, bu da daha fazla ERK'ne ve artmış aşınmaya sebep olur. Böylece Trendelenburg aksaması ve laksiteye bağlı dislokasyona meyil gelişir. Yürüme döngüsü sırasında kenar yüklenmesi ve mikroseperasyona neden olarak aşınmada artışla da kendini gösterebilir⁴⁸.

Artan femoral ofset, daha uzun boynun sağlanmasıyla daha büyük eğilme momentlerini oluşturarak femoral komponente ve fiksasyonuna iletilen streslerin artmasına neden olabilir. Ekleme binen yükün azaltılması da eklenirse, stres dağılımının genel etkisi daha karmaşık sonuçlara neden olabilir. Normalde olması gereken stresler azalıp daha büyük eğilme stresleri gelişebilir. Yumuşak dokuların aşırı gergin olmasının eklem lubrikasyonu ve aşınmaya olumsuz etkileri olabilir. Subjektif olarak gergin kalçası olan hastalar eklem ağrısı ve katılığından yakınır.



Şekil 2.1 Ayakta dururken femoral ofset konseptini gösteren basit şema

2.3.1.4 Bacak Uzunluğu

Kalça replasman cerrahisi sırasında restore edilmesi gereken en önemli faktörlerden biri de bacak uzunluğudur. Hem de cerrahi sırasında değerlendirilmesi

en zor olanlardandır. İmplant tasarımı ve pozisyonlaması ile ilgili tüm faktörler tarafından etkilenir.

2.3.1.5 Eklemleşen Yüzeylerin Çapı

Dislokasyonun gelişebilmesi için, femoral başın kap içinde hareket sınırının sonundan itibaren baş çapının yarısı kadar mesafe deplase olması gerekmektedir. Buna atlama mesafesi (jumping distance) denir ve daha büyük çaplı eklemlerde artarken kap inklinasyon açısı arttığında bu mesafe azalmaktadır. Daha büyük çaplı başlar daha stabil olmaktadır. Kullanılan eklemleşmenin boyutunda sınırlayıcı faktör yüzeylerin tipi ve partikül üretim potansiyelidir.

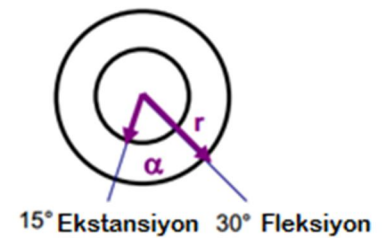
2.3.1.6 Eklemleşme Tipi

Eklemleşme yüzeyleri genel olarak yumuşak üzeri sert (POM ya da POC) ve sert üzeri sert (COC, MOM, COM) olarak ayrılabilir. Yumuşak üzeri sert yüzeyler, sınır lubrikasyonla çalışır. Bunun anlamı aşınma sürüklenme mesafesi (sliding distance) ile doğru orantılıdır, daha büyük eklemleşme çaplarında bu mesafe artmıştır. Sert üzeri sert yüzeyler karma lubrikasyon (sınır ve sıvı film lubrikasyonları) ile çalışır, bu da daha düşük aşınma sağlar. Ayrıca daha büyük çaplı yüzeyler kullanmaya elverişlidir, daha yüksek sürüklenme hızları (sliding velocity) ile lubrikasyon mekanizması daha iyi hale gelir⁴⁹.

$$\text{Sürüklenme mesafesi} = r\alpha, \quad \alpha = 2(15+30^\circ) \pi/180$$

$$\text{Sürüklenme hızı} = \text{Sürüklenme mesafesi/zaman}$$

Çap	Mesafe	Hız
22 mm	17 mm	17 mm/s
50 mm	39 mm	39 mm/s



Şekil 2.2 Tek adımdaki sürüklenme mesafesi ve yürüme sırasında yük alan yüzeyin göreceli hızı (1 adım/sn)

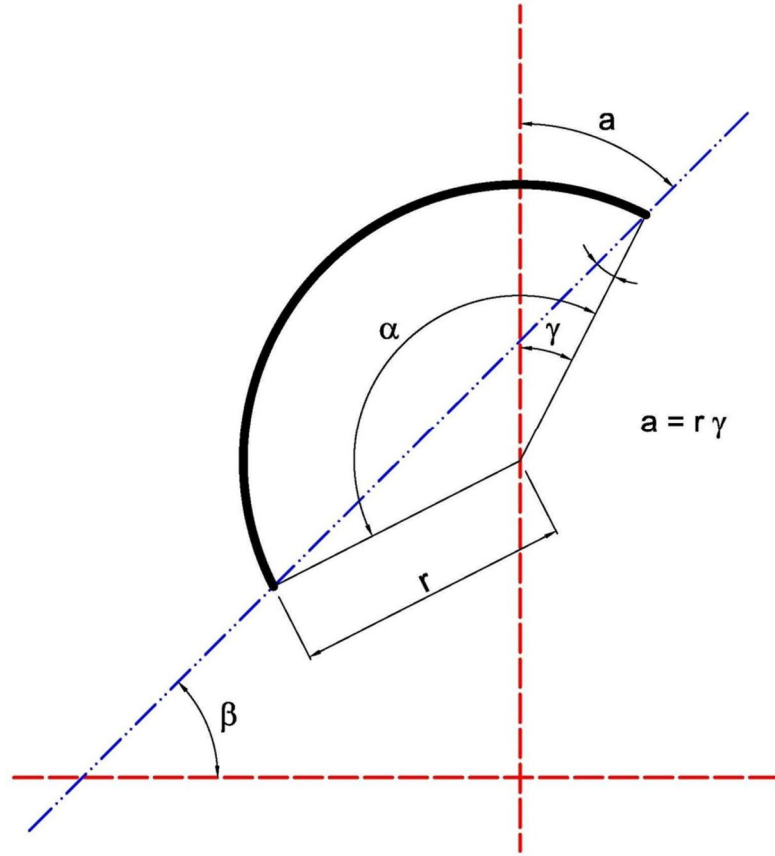
2.3.1.7 Asetabular İnklinasyon

Özellikle YR'ları sonrası yapılmış birkaç çalışma mevcuttur. Kalça YR çapları birçok TKA çaplarından daha büyüktür. Teorik olarak eğer lubrikasyon şartları uygun değilse, salınan metal iyon düzeyi artabilir⁵⁰. Asetabular komponentin pozisyonu YR aşınma miktarını etkileyecektir⁵¹. Asetabular inklinasyonu aşırı dik pozisyonda olan komponentlerin revizyonları sırasında büyük miktarda metallozis gözlenmiştir⁵². Yüksek miktarda partikül debrisine karşı gelişen yumuşak doku reaksiyonu, sıvı ve kitle oluşumunu takiben yumuşak dokuların yıkımına, implant gevşemesine neden olan kemik rezorpsiyonuna ve femur boyun kırıklarına yol açabilmektedir^{53,54}.

Aktivite düzeyi ve metal iyon konsantrasyonu Heiesel ve arkadaşları tarafından çalışılmıştır ve aktivite düzeyindeki veya metal konsantrasyonundaki akut değişikliklerin arasında hiçbir ilişki bulunamamıştır⁵³.

Asetabular komponentin fazla dik olmasının tanımı, inklinasyonun $>55^\circ$ olduğu pozisyonlardır. Brodner ve arkadaşları, bu değer üzerindeki inklinasyonlarda metal iyon düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir⁵⁵. Komponent pozisyonu etkisinin, aktivite düzeyinden daha önemli olduğu gösterilmiştir. Yüksek metal iyon düzeyi nedenlerinden biri lokalize aşınmayı arttıran kenar yüklenmesi ve artan metal iyon salınımı olabilir⁵⁶. Daha dik inklinasyonda yerleşim kenar yüklenme gelişme riskini arttırır. İmplant tasarımı ve komponent boyutları da kenar yüklenmesinin oluşumunda önemli faktörlerdendir⁵⁷.

Asetabular anteverسیون ve inklinasyonun arttığı durumlarda etkin eklem yüzey alanında azalma oluşmaktadır. Küçük çaplı YR protezlerinde (51mm ve daha küçük boyutlar) anteverسیون açısında 20 dereceden sonraki artışlarla beraber kan metal iyon düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Tek başına yüksek anteverسیون açısı YR'nda önemli sorunlara yol açabilmektedir. Azalmış baş-boyun oranı ile artmış anteverسیونda, ekstansiyon yaparken asetabular kenarın posteroinferior kısmında sıkışma (impingement) gelişebilir. Tekrarlı sıkışma sonucu implantta mikro-ayrışma, kenar hasarı ve hatta sublüksasyon görülebilir.



Şekil 2.3 Asetabular inklinasyon (β)

Langton ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ⁵⁸, asetabular komponentin her iki plandaki pozisyonunun YR sonrası metal iyon üretiminde kritik olduğu gösterilmiştir. Asetabular inklinasyonun 45 derece, anteversiyonun da 20 derecenin üzerinde olduğu pozisyonların artan metal iyon düzeyleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Daha büyük asetabular komponentin, dizilim bozukluğuna daha dirençli olduğu belirtilmektedir.

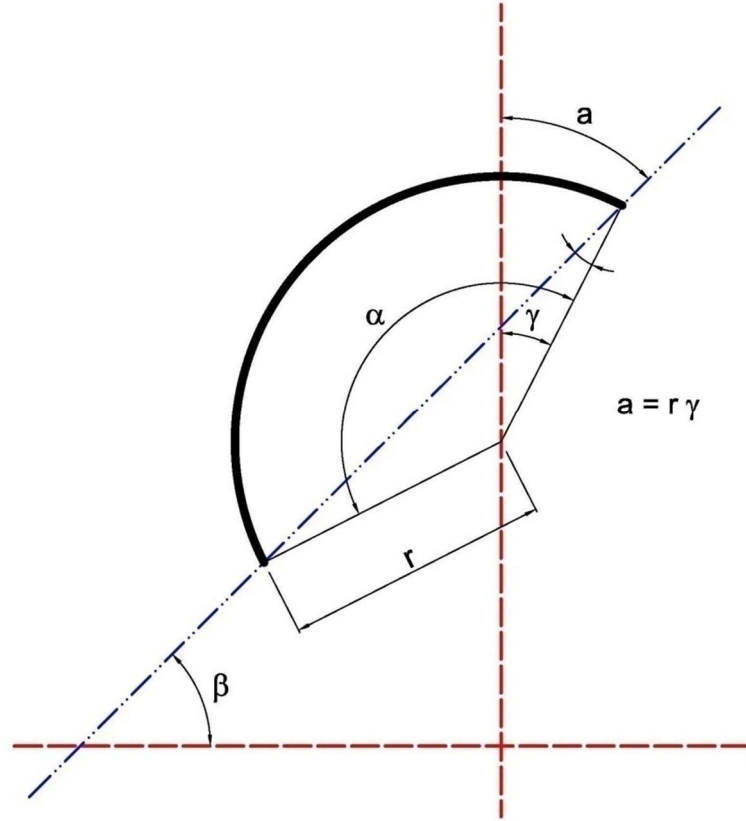
Kenar yüklenmesi ilişkili aşınma daha ciddi sorunlara yol açabilir. MOM cihazlardaki kenar yüklenmesi, sıvı film lubrikasyon mekanizmasını bozar, aşınma ve yetersiz lubrikasyona yol açar ⁵⁹.

2.3.1.8 Örtünme Arkı (Arc of Cover)

Frontal planda femoral komponentin proksimal polünün, asetabular komponentin lateral kenarı tarafından ne kadar örtüldüğünü gösterir. Örtünme arkı (a), kenar yüklenmesi riskinin belirleyicilerindedir. Asetabular komponent pozisyonunun nötral olduğu kabul edilirse $a=r.\gamma$ olarak formüle edilebilir. Burada

“r” asetabular komponentin yarıçapını ifade ederken, “ γ ” asetabulum merkezinden komponentin lateral kenarını birleştiren çizginin vertikal aks ile yaptığı açığı simgeler.

Bu parametre, komponent boyutu ve ark açısının etkilerini kombine ederek değerlendirilmede kullanılabilir. Örtünme arkı ile metal iyon düzeyleri arasında kuvvetli bir ilişki vardır⁵⁷.



Şekil 2.4 Örtünme arkı (a)

Örtünme arkı, implantın tasarımına, boyutuna ve asetabular kap pozisyonunun abdüksiyon açısına bağlıdır. Örtünme arkının 10mm'den küçük olduğu, abdüksiyon açısı 55 dereceden büyük olan daha dik yerleştirilmiş asetabular komponent ve daha küçük boyutlu implantlarda kobalt ve kromun serumdaki değerleri artar²⁰.

YR yapan cerrahlar, implant için olan “ α ” açısını bilmeli ve yeterli örtüme sağlayacak şekilde pozisyonlama ve boyut planlanmalıdır. Asetabular komponentin pozisyonu, MOM YR'da konvansiyonel TKA'da olduğundan daha önemlidir.

2.4 METAL YÜZEYLİ KALÇA PROTEZİ (MOM)

2.4.1 Tarihi Gelişim ve Giriş

Total kalça artroplastisinin ilk 50 yılına bakıldığında ortaya çıkan tek ve en güçlü düşünce, son dönem insan hastalıklarının tedavisindeki cerrahi prosedürlerin en başarılılarından biri olduğudur. Zamanla gelişen ve ilerleyen teknolojik gelişmelerle fonksiyonel ve radyolojik sonuçlar çok daha iyi olmuştur.

Birinci nesil MOM TKA denemelerinin ilk uygulamaları 1938 yılında Philip Wiles ile başlamıştır. İlk MOM TKA uygulamaları ise 1955-1965 döneminde McKee-Farrar, Mueller-Huggler, Ring protezleri ile yapılmıştır. Bu dönemde 32mm ve 41,5mm'lik femoral başlar kullanıma girmiştir. Bu protezlerde görülen aseptik gevşeme, yüksek revizyon oranları ve Charnley'in metal üzeri polietilen kalça artroplastisini tanıtmaya ile MOM ilgisi giderek azalmıştır.

Sir John Charnley, ilk kez teflon TKA denediğinde sonuçlar başarısız olmuştur. Ancak Kasım 1962'de UHMWPE'in TKA'inde kullanımı ile kalça protezi dünyası radikal olarak değişti. Teflonla kıyasla erken aşınma sonuçları çok iyiydi ve dayanıklılık çok daha iyi hale gelmişti. Dolayısıyla araştırmalar sepsis, fiksasyon ve fatal pulmoner emboli gibi daha farklı alanlarda yoğunlaştırıldı.

Tüm dikkatlerin bu üç komplikasyon üzerine yoğunlaştırıldığı dönemde, TKA'nin uzun dönem başarısını etkileyecek çok iyi bilinmeyen bir tehlike geliyordu, yani periprostetik osteoliz⁶⁰⁻⁶². Geç gelişmesi, klinik olarak sessiz ve sinsi olması nedeniyle tanımlanması tam bir muamma idi. O dönemin bilinen patolojileri ile metastatik tümörlere benzeyen masif kemik lizisi yapan neden açıklanamamıştı. Tanımlanamayan daha önce görülmemiş, insan eliyle yeni bir hastalık türetilmişti.

Bu yeni hastalıkla ilgili yeni bilgiler ve çalışmalar sorunun anlaşılmasını sağlayınca alternatif çözümlere yönelimi sağlamıştır. Alternatif yüzeyler ve alternatif protez fiksasyonu fikirleri ortaya atılmıştır. Galante, Rostoker ve çalışanları komponent fiksasyonunda yeni bir fikir geliştirerek 1970'te Kappa Delta Ödülünü kazanmıştır: kemik içine büyüme (ingrowth), diğer bir deyişle komponent fiksasyonunun biyolojik yöntemi⁶³. Günümüzde TKA fiksasyonunun en çok tercih edilen formudur.

Periprotetik kemik kaybı ve aseptik gevşeme gibi polietilen ilişkili komplikasyonlar ve aşınma, bazı birinci nesil MOM TKA'lerinin (McKee-Farrar protezlerinin) Charnley'inkiler kadar dayanıklı olduğu görülmesi gibi nedenler 1980'lerde MOM TKA'ların tekrar araştırılmaya başlanmasını sağladı. İkinci nesil MOM protezler 1980'lerin sonuna doğru ortaya çıkmıştır ⁶⁴. Bu dönemde 28 ve 32mm'lik başlar kullanılmıştır. Metalurji, tasarım ve üretimdeki yenilikler, protezlerin gelişimine katkıda bulunmuştur ve eklemleşme tercihlerinde seramik ve metal yüzeyler geliştirilerek, polietilen ile görülen aşınma miktarlarına göre aşınma daha da azaltılmıştır.

Birinci nesil YR artroplastisinin geçmişi 1920'lerde Smith-Peterson ile başlamış, 1970'lerde esas ikinci nesil metal-polietilen tasarımlarda Tharies, Wagner, Freeman, Furuya, Paltrinieri, Amstutz, Townley gibi seçenekler kullanılmıştır ⁶⁵. Ancak, bu eski tip asetabulumu çimentolu metal-polietilen YR protezleri, polietilen aşınması nedeniyle yüksek oranda başarısız sonuçlar elde edilmeye başlanınca 1980'lerde terk edilmiştir ⁶⁶. Ancak, 1990'larda metal-metal arayüz avantajıyla McMinn ile yeniden kullanılmaya başlanmıştır. İkinci nesil MOM arayüzlü protezlerde 60 kat daha az aşınma ve debris üretimi söz konusudur ⁶⁷. Erken sonuçlar umut verici olmuştur ve 1970-80'lerde sık görülen implant gevşemesi ve femur boyun kırığı gibi komplikasyonlar ikinci nesilde nadirdir.

Halen pek çok firmanın 1995 yılı sonrasında piyasaya sunulmuş olan YR kalça protezi seçenekleri mevcuttur. En popüler olanları Birmingham YR (Smith&Nephew), ASR (DePuy), DUROM (Zimmer) YR kalça protezleridir ⁶⁸. Bu protezlerden ASR, üretici firma tarafından yüksek gevşeme oranları nedeni ile çekilmiştir. İmplant markaları arasında metalurji, yüzey geometrisi ve asetabular-femoral komponentlerin tespit özellikleri açısından önemli farklar vardır ⁶⁶.

Bu süreçte eldeki polietilenin aşınmaya direnci de geliştirilmeye çalışılmıştır. UHMWPE ile lizisin mekanizması anlaşıldıkça, çapraz bağlanma (crosslinking)-eritme (melting) ⁶⁹ ile çapraz bağlanma-antioksidan eklemeye ⁷⁰ yeniliklere yol açılmış, bu da çapraz bağlanmış polietilen üzeri metal eklemleşmeyi TKA'nde tercih edilir bir noktaya getirmiştir ⁷¹. Böylece alternatif yüzeylerle komponent gevşemesi azaltılmış, dayanıklılık artmış ve daha genç hastaların operasyonları daha başarılı hale gelmiştir.

2.4.2 Protezler

2.4.2.1 MOM Total Kalça Artroplastisi

MOM TKA implantları, yüksek karbon içerikli kobalt-krom alaşımından yapılmıştır. Yüzey pürüzlülüğü (Ra) $<0,05\mu\text{m}$, tam küresellikten deviasyon 3-10 μm , radyal aralık mesafesi (clearance) 20-150 μm 'dir. Protez fiksasyonunda daha çok biyolojik fiksasyon tercih edilmektedir, yani osseöz içine büyüme (ingrowth) ile kemiğin proteze entegrasyonu istenmektedir. Çimentolu fiksasyon seçenekleri de mevcuttur.

Endikasyonları; primer koksartroz, romatoid artrit, posttravmatik artrit, avasküler nekroz, kaynamayan femur kırıkları sonucu kalça yapısındaki hasar ile şiddetli ağrı ve sakatlık gelişmesi durumlarında kullanılır. Ayrıca konjenital kalça displazilerinde, protrüzyo asetabulide, femur başı epifiz kaymasında ve önceki füzyonlar sonrası şikâyetler geliştiğinde kullanılabilir.

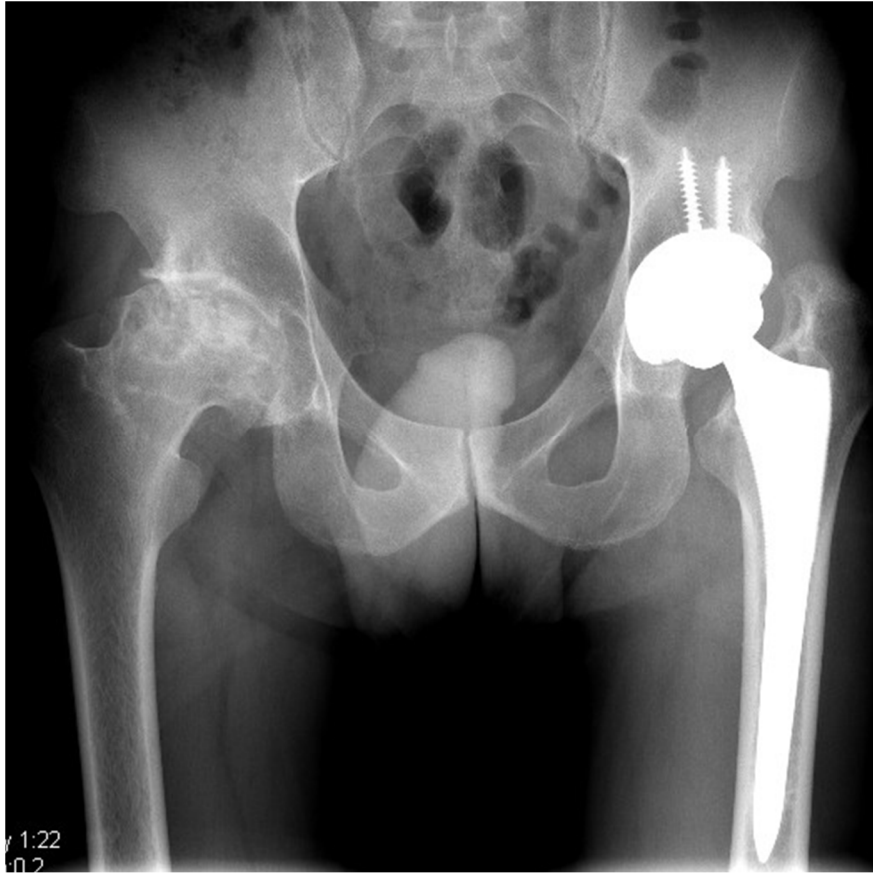
Kontrendikasyonları; aktif eklem enfeksiyonu varlığı, yetersiz kemik stoğu varlığında, belirgin proksimal femoral deformite ya da yetmezlik durumlarında, stabilizeyi etkileyecek kas kütlesi kaybı ve nöromusküler hastalıklarda, doğurganlık çağındaki kadınlarda, bilinen metal hipersensitivitesi varlığı gibi durumlarda kullanımından kaçınılır.

MOM eklem yüzeylerinin genç, aktif hastalarda kullanımına ilgi, bu yüzeylerin dayanıklılığı nedeniyle artmıştır. Ayrıca bu tipteki protezlerde büyük baş seçeneklerinin varlığı diğer bir tercih sebebidir. Bu sayede dislokasyon oranları azalmıştır ve eklem hareket açıklığı kazanımı daha fazladır. Dislokasyon, ABD'deki kalça protezi revizyonlarının önemli nedenlerinden biridir ⁷². Komponentin komponente çarpıp sıkışma (impingement) yapması ve dislokasyon gelişmesi 28mm'lik MOM başlara göre 36mm'lik yüzeylerde daha az oranda görülür ⁷³.

Aşınma debris partiküllerinin neden olduğu osteoliz, artroplastinin uzun dönemdeki başarısını kısıtlayan faktördür ve MOM yüzeylerinin sanayisinde gelişmelerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. İkinci nesil protezlerin aşınma hızları konvansiyonel POM protezlere göre çok düşüktür ⁷⁴. Düşük aşınma, bu yüzeylere olan ilginin başka bir nedenidir ⁷⁵. Kalça simülörlerinde MOM yüzeylerin POM

yüzeylerden daha az aşınma hacmine sahip olduğu ve baş boyutu arttıkça aşınma miktarının azaldığını göstermiştir ⁷⁶.

MOM yüzeylerle ilgili problemler, prematür aşınma, implant başarısızlığı ile gevşemeye neden olan ve güvenilir olmayan üretim teknikleri ile ilgiliydi. İyi ve uygun şekilde üretilen protezlerin başarısı Charnley'in TKA ile karşılaştırılabilir hale gelmişti. McKee Farrar TKA'nin 20 yıllık sağkalımı %84 idi ⁷⁷ ve geriye dönük çalışmalarında MOM protezlerin POM'lere göre daha az aşınmaya neden olduğu gösterilmiştir. MOM yüzeyler tarafından üretilen partiküllerin sayısı POM yüzeylere göre daha fazladır (13.500 katı kadar), fakat daha az volümetrik aşınmaya neden olur, çünkü boyutları oldukça küçüktür (MOM <50nm, POM ~0,1mm). Kalça simülör çalışmalarında POM yüzeylere göre 200 kat daha az volümetrik aşınma hızı saptanmıştır. Fakat daha fazla sayıda nanometre düzeyinde partikül salınımı yapar, bu da artan osteolize neden olabilir. Osteoliz, metal iyon salınımı ve MOM implanta karşı lokal doku reaksiyonları ilişkili klinik bildirimler artmaktadır ⁷⁸⁻⁸⁰.



Şekil 2.5 MOM TKA yapılmış hasta (Karşı kalçasına COC TKA uygulanacak)

Materyalin çeşidi, baş çapı, radial aralık mesafesi, yüzey topografisi ve lubrikasyon MOM yüzeyin aşınmasını POM'den daha çok etkiler. Çoğu MOM kalça için karma film lubrikasyonu ana mekanizmadır, fakat femoral baş çapının arttırılması ile sıvı film lubrikasyonu desteklenmiş olur. Baş çapının arttırılması sonucu kayma hızı artar, bu da daha fazla sıvıyı eklem yüzeyine doğru çeker. Baş boyutundaki artış aynı zamanda aşınma hızını azaltmada ek yararları vardır. MOM TKA sonuçları diğer yüzeylere göre daha memnun edici hale gelmiştir (50 yaş altındaki hastalarda 10 yılda %100⁸¹). MOM yüzeyler düşük aşınma karakteristikleri ve aseptik gevşeme yönünden düşük revizyon oranları göstermektedir.

MOM yüzeylerin POM'a göre avantajları:

- Daha düşük volümetrik aşınma hızı
- Kolay üretilebilirlik
- Yüksek kırılma sertliği
- Daha büyük femoral baş kullanılabilirliği
- Cerrahi sonrası instabilite riskini azaltması

Dezavantajları ise:

- Lokal ve sistemik metal iyon düzeylerinde artış (kobalt ve krom)
- Metallerin orta ve uzun dönem potansiyel biyolojik etkileri

2.4.2.2 Yüzey Replasman Artroplastisi (YR)

YR implantları, yüksek karbon içerikli kobalt-krom alaşımından yapılmıştır. Yüzey pürüzlülüğü (Ra) <0,05µm, tam küresellikten deviasyon <10µm, radyal aralık mesafesi (clearance) 50-150µm'dir. Günümüzde daha çok hibrid fiksasyon tercih edilmektedir, yani çimentolu femoral komponent ile çimentosuz poroz örtüsü olan asetabular komponentten oluşmaktadır. Asetabular komponentin, tam bir yarım küre olan ve olmayan tasarımları mevcuttur. Yarım kürenin daha azı olması daha sığ bir örtünme alanı sağlarken asetabular kemik stoğunun da korunmasını sağlar. Tam yarım küre olması ise daha fazla yüzey alanı sağladığından sıvı film lubrikasyonunu daha iyi oluşturacağı düşünülür⁵⁸.

Komponentler ortak özellik olarak yüksek karbon içerikli CoCr alaşımı olup, bazı markalar daha iyi osteointegrasyon için dışı titanyum, içi CoCr olacak şekilde

sandviç tekniğiyle imal edilmişlerdir. Bu asetabular komponentlerle, hibrid sistem kullanıldığında, 3 yıllık takiplerde %0-0,3 oranında asetabular yetmezlik bildirilmektedir⁸². Bir yenilik olarak CoCr alaşımının 10µm krom nitrit ile kaplanması da mümkündür. Bu kaplama, seramiğin sertliği, pürüzsüzlüğü ve aşınma karakteristiklerine sahiptir. Hidroksiapatit kaplı asetabular ve femoral komponentler iyi klinik ve radyolojik sonuç vermektedirler. Tüm tasarımlarda, çimentosuz olan asetabulumun metal yüzeyinin arkasına vida yerleştirmekteki zorluk nedeniyle, "press-fit" tespit tercih edilmektedir. Bu tespiti daha güvenli yapabilmek amacıyla çıkıntılar, periferel ekspansiyon özelliği veya periferel vida delikleri kullanılmaktadır⁶⁶.

MOM YR artroplastisinin kullanımı, osteoartrit ve osteonekroz tedavisinde son 15 yıldır özellikle genç ve aktif hastalarda popülerite kazandı. Bu protezlerle yapılan tedavilerde, son yıllardaki olumsuz gelişmeler göz ardı edilirse, 5 yılda %98'e varan başarılı sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur^{83,84}.

Çoğu artroplasti cerrahı, TKA sonrası hastalarına yüksek performans gerektiren aktiviteleri ve koşmayı kısıtlamalarını önerirken, YR sonrası yüksek performans gerektiren aktivitelere katılıma izin vermektedir⁸⁵. Fakat bu aktivitelerin etkileri çalışılmadığından sonuçları bilinmemektedir.

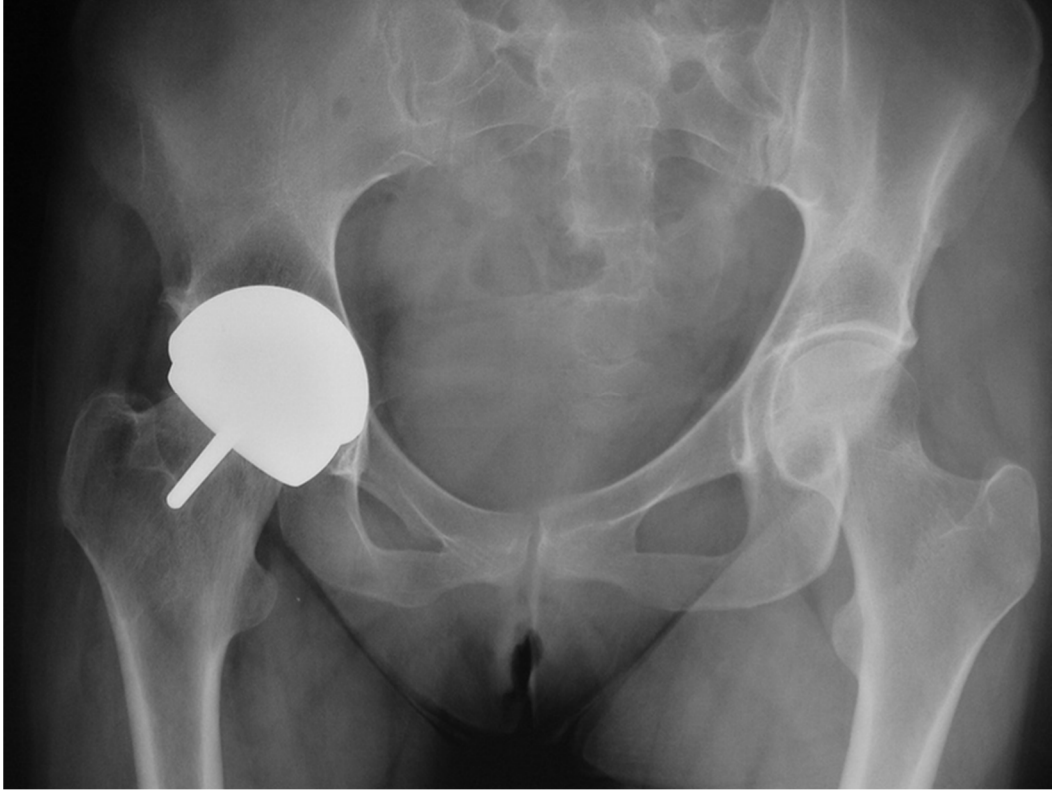
Konvansiyonel TKA'ne göre YR'nın birkaç teorik avantajı vardır⁸⁵⁻⁸⁷:

- Kemik stoğunun korunması
- Daha az stres kalkını etkisi (stress shielding)
- Daha az uyluk ağrısı
- Daha az dislokasyon
- Osteolizde azalma
- Geliştirilmiş biyomekanik
- Propriosepsiyonun korunması
- Revizyonun daha kolay olması

Klinik dezavantajları⁸⁸⁻⁹⁰:

- Femur boyun kırığı riski
- Cerrahi kompleksite ve öğrenme eğrisine bağlı komponent malpozisyonu

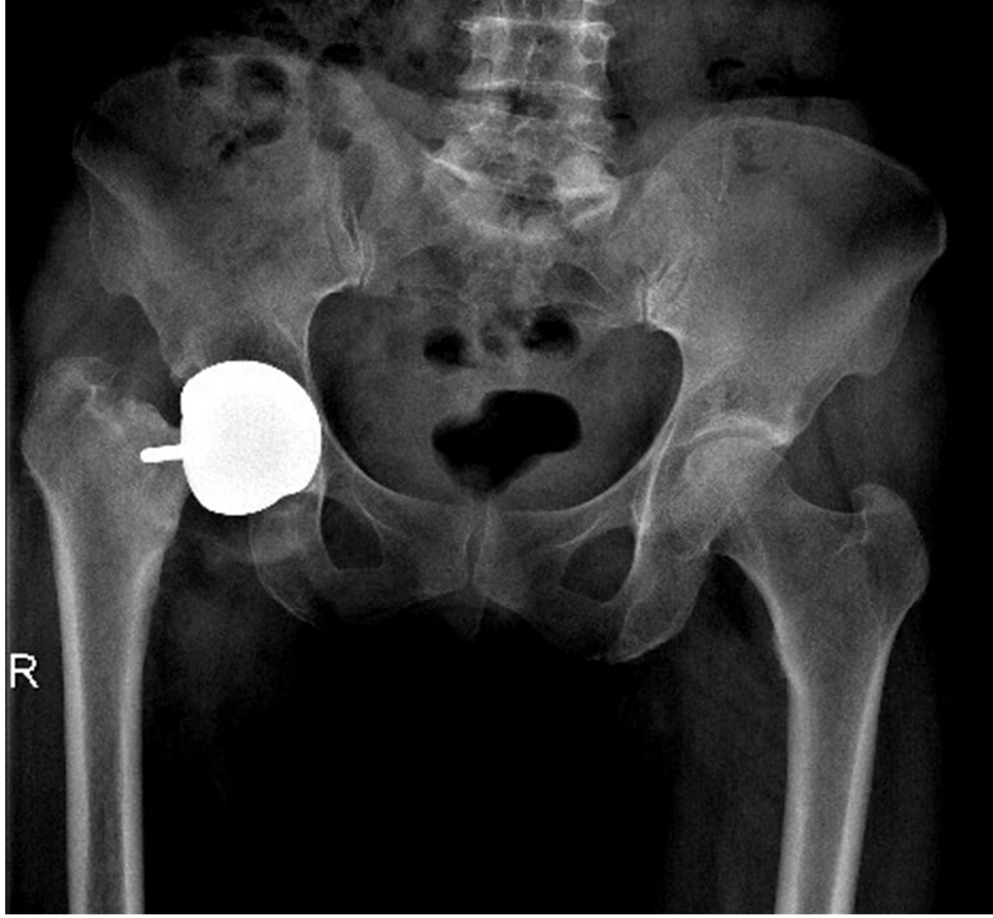
- Femoral komponent gevşemesi
- İmpingement (azalmış baş-boyun offseti)
- Metal iyon üretimi



Şekil 2.6 Femoral komponent steminin çevresinde aseptik gevşeme

YR'lı kalça başarısızlığa uğradığında TKA ile revizyon sonrası, erken dönem klinik ve radyolojik sonuçların primer TKA'leri ile benzer olduğu önceki bir çalışmada bildirilmiştir⁹¹. Bu nedenle TKA öncesi zaman kazandırıcı bir prosedür olarak da görülebilir. Bu da genç hastalarda tercih edilmesinin sebeplerinden biridir.

İyileştirilmiş tasarım ve üretim özellikleri, daha iyi materyal yapısı, geliştirilmiş implant fiksasyonu, konvansiyonel TKA'ne teorik üstünlükleri, FDA onayı nedeniyle MOM YR'na ilgi tekrar artmıştı. Kısa ve orta dönem (1-10 yıl) çalışmalarda düşük komplikasyon oranları ile memnun edici sonuçlar elde edilmişti, uzun dönem sonuçları ise bilinmemektedir.



Şekil 2.7 YR artroplastisi yapılmış femur boyun kırıklı hasta, travma hikayesi olmadan şiddetli kalça ağrısı ile değerlendirildi.

2.4.3 Metal İyon Düzeyleri

TKA yapılmış hastaların kanında ve idrarında saptanabilecek düzeyde metal konsantrasyonlarının varlığı ilk kez 1973 yılında tanımlanmıştır ⁹².

Hem ICP-MS hem de GF-AAS ile metal iyonlarının anlık doğru ölçümleri yapılabilmektedir. Örnekleme sırasında kontaminasyon potansiyeli veya kişiler arasındaki geniş varyasyonlar nedeni ile farklı laboratuvarlardan yapılan ölçümler arasında değişkenlik görülmektedir.

Krom düzeylerinin, tam kan ile serum karşılaştırıldığında değişkenlik gösterebildiği ve serum yerine tam kanın alınıp değerlendirilmesi gerektiğini belirten yazarlar mevcuttur ⁹³. Ek olarak krom, eritrositlerde birikme eğiliminde olduğu ve serum düzeylerinin kandaki toplam maruziyeti göstermeyeceğini belirten yazarlar da mevcuttur. Krom için, hücrelerin içindeki iyonların hücre dışı krom ile dinamik

dengede olmadığı bilinmektedir ve hücre içi ile dışı krom oranlarında büyük değişkenlik saptanmıştır. Bu nedenle tam kandan yapılan analizlerin serumdan yapılanlara göre sistemik metal iyon maruziyetini daha iyi yansıtacağı belirtilmektedir⁹⁴.

Bu görüşe zıt olarak, MacDonald ve arkadaşlarının önerisi serum ile analiz yapılmasıdır. Tam kan analizinde, matriks sindirim protokollerinin kullanımı gereklidir, fakat bu da kontaminasyona neden olabilmektedir. Ayrıca eritrositlerin büyük miktarda demir içermesi diğer bir karışıklık yaratan nedendir. Tam kan analizinde, karmaşa yaratan diğer bir faktör ise eritrositlerde normalde depolanan kromdur. Bu dezavantajlar MacDonald ve arkadaşlarına göre, analizlerde serumun kullanılması ile önlenebilir^{95,96}.

Metal aşınması ve korozyonu, çözünemeyen metal partikülleri ve çözünebilir metal iyonları üretir. Metal iyonları daha sonra sistemik dolaşıma katılır. Kan düzeyleri metal iyon salınımı ile renal temizlik arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. İn vitro ve in vivo çalışmalarda, düşük karbon içerikli ve ısı ile muamele edilmiş kobalt krom alaşımlarda aşınmanın ve metal iyon salınımının daha fazla olduğu gösterilmiştir⁹⁷⁻⁹⁹. Eğer tüm faktörler eşitlenirse, döküm (cast) komponentler ile dövülmüş (wrought) komponentlerin aşınma özellikleri arasında fark yoktur¹⁰⁰.

Metal iyonlarının sistemik konsantrasyonları, komponentin aşınma hızı ile doğrudan ilişkilidir. Tribolojik çalışmalarda aşınma hızlarındaki düşüş, aralık mesafesinde ve yüzey pürüzlülüğünde azalma, küreselliğin ve komponentteki karbon miktarının artırılması ile sağlanabilir¹⁰¹⁻¹⁰³. Deneysel bir çalışmada daha büyük komponentlerle eklem yüzleri arasında daha kalın film tabakası sağlandığını göstermiştir¹⁰⁴. Ayrıca daha büyük başlar sayesinde mevcut temas streslerinin daha uygun şekilde dağılımı sağlanmıştır¹⁰⁵. Metal iyonlarının sistemik dolaşıma salınım işlemi karmaşık bir süreçtir; hasta, cerrahi teknik ve implanta özgü değişkenlerle belirlendiği düşünülmektedir. Kenar teması (rim contact), sıkışma (impingement), asetabular komponent deformasyonu, noktasal yüklenme (point loading), sürüklenme mesafesi (sliding distance) ve lubrikant sıvı tabakanın kalınlığı gibi faktörlerin hepsi metal iyon üretimini belli derecelerde etkileyebilmektedir⁵⁶.

Bir çalışmada, cerrahi öncesi iyon düzeyleri, komponent boyutu, kadın cinsiyet ve asetabular komponent inklinasyonu cerrahi sonrası bir yıldaki kandaki

kobalt ve krom düzeyleri ile ters ilişkili olduğu belirtilmektedir ¹⁰⁶. Yaş ve aktivite düzeyi gibi diğer faktörlerin metal iyon düzeyleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Komponent boyutunun etkisi, birinci yılın sonunda, özellikle krom iyonları için belirgin olup, kobalt için belirgin olmamıştır. Kadın cinsiyet de artan kobalt düzeyleri ile belirgin şekilde ilişkili bulunmuşken, krom için belirgin olmamıştır. Asetabular inklinasyonun da benzer şekilde kobalt iyonları ile belirgin bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

MOM TKA'li hastalarda metal iyonlarının güvenli seviyelerini tanımlamak zordur ^{15,90}. EKA (*Exposition äquivalente für Krebszeugende Arbeitsstoffe*) değerleri olarak tanımlanan, mesleki maruziyeti olan işçilerde güvenlik için belirlenmiş, biyolojik sıvılarda maddelerin izin verilen konsantrasyon değerleri mevcuttur. EKA değerleri kobalt için kanda 5µg/L, idrarda 60µg/L; krom için ise kanda 17µg/L, idrarda 20µg/L'dir ¹⁰⁷.

Daniel ve arkadaşlarının yaptığı 6 yıllık sonuçların verildiği prospektif bir çalışmada ¹⁰⁸, erken dönemde metal iyonlarının kandaki ve idrardaki değerleri progresif olarak artarken sonradan düşme trendine girmektedir. Bu düşüş 6 yıl boyunca devam etmiş ve hastalar iyi çalışan artroplastileri ile aktif yaşamlarına devam etmişlerdir.

Başka bir çalışmada ¹⁰⁹ ise MOM TKA implantasyonu sonrası serum krom düzeyleri 3 yıl boyunca kademeli artmış ve sonraki 4 yılda yaklaşık 1,6µg/L seviyesinde seyrettiği belirtilmiştir. ICP-MS kullanılarak ölçülmüş sağlıklı kişi örneklerindeki serum krom düzeyi başka bir çalışmada <0,26µg/L olarak bulunmuştur ¹¹⁰. Bu değerlere göre ilk çalışmadaki serum metal iyon düzeyleri sağlıklı kişilere göre 5-6 kat artmıştır. Yedi yıl sonunda hastaların dörtte birinde serum krom düzeyleri <1µg/l olarak saptanmıştır, ayrıca tüm hastalarda metal iyon düzeyleri normalin üstünde kalmış ve %16,3'ünde de hiç düşüş olmayıp yedi yıl sonuna kadar kademeli olarak artmıştır. Sürekli yükseliş görülen hasta grubu metal toksisitesi gelişimi açısından dikkatle takip edilmelidir ¹⁰⁹.

Kobalt ve krom esas olarak böbreklerden atılmaktadır, küçük bir kısım ise ter ve dışkı ile atılmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda serum metal iyon düzeylerinde hızlı artışlar görülebilmektedir ¹¹¹. MOM yüzeylemin aşınması radyografik olarak belirlenmemektedir. Normal böbrek fonksiyonu ve su dengesi

olan bir hastada serum iyon düzeylerindeki artış, renal atılımda değişiklik, korozyon, diğer yüzeylerin sıkışma kaynaklı aşınması, aşınmaya bağlı komponent pozisyonunda değişim, lubrikasyon modelinde değişim, üçüncü cisimlere bağlı olarak aşınma mekanizmasında değişiklik ve sonucunda primer eklem yüzeyinde artan aşınma hızı gibi bir problemin sistemde olduğunu gösterebilir.

Homeostatik mekanizmalar vücuttaki kobalt ve krom düzeyini ayarlamaktadır. Kobalt 24-48 saatte idrar ile tamamen atılırken, krom idrar ile tamamen atılamaz, dokuların hücre duvarında ve eritrositlerde birikir ^{112,113}.

Yapılan bir çalışmada ¹¹⁴, idrar krom atılımı idrar hacmi ile büyük oranda ilişkili iken, hasta aktivitesinden ve serum iyon konsantrasyonlarından bağımsızdır. Bu da renal atılımın serum metal iyon düzeylerinin ana belirleyicisi olduğunu göstermektedir. Bu bulgu, renal fonksiyonların kaybı ya da azalması ile birlikte metal iyon düzeylerinde belirgin artışlar bildiren çalışmalar ile uyumludur ¹¹⁵. Yeterli rehidrasyon ve idrar üretimi ile serum iyon düzeyleri azalmaktadır ⁵³.

MOM implantların kötü fonksiyona sahip yüzeyleri, bulunduğu eklem sıvısında yüksek düzeylerde metal aşınma debrisine yol açma potansiyeline sahiptir. Bu yüksek düzeylerin osteoliz, yumuşak doku kitlesi oluşumu ve metallozis gibi olumsuz etkilerin ortaya çıkmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir ^{54,116,117}. Kanda ölçülen metal iyon düzeylerinin, eklem sıvısındaki metal iyon konsantrasyonlarının göstergesi olup olmadığı net değildir.

2.4.3.1 Yüzey Çapı ve Metal İyon Düzeyi İlişkisi (YR Literatürü)

MOM TKA'nin 28mm'lik başları ile MOM YR'nı karşılaştıran birkaç çalışmada yüzeylerin çapının tüm kan metal iyon düzeyini etkilemediğini göstermiştir ^{94,118,119}. Başka yazarlar da MOM YR olan hastaların ilk 2 yılındaki serum krom ($p < 0,0001$ ⁵⁰ ve $p < 0,001$ ¹²⁰) ve kobalt ($p=0,021$ ⁵⁰ ve $p < 0,002$ ¹²⁰) düzeylerindeki artışın MOM TKA 28mm'lik başlardaki artıştan belirgin olarak daha fazla bulmuştur. Ek olarak, MOM YR literatürü yüzey çapının ve komponent diziliminin (kap inklinasyonu ve anteversiyonu), iyi femur başı örtünmesi sağlamada ve sıvı film lubrikasyonunu iyileştirmede önemini göstermiştir ^{58,121}.

Antonoiu ve arkadaşlarının yaptığı çok sayıda hastadan oluşan alt gruplar içeren çalışmasında ¹¹⁸, YR artroplastisi ile 28mm'lik ve 36mm'lik başlara sahip

MOM TKA'lerini kandaki metal iyon düzeyleri açısından karşılaştırmıştır. Altı aylık sonuçlarda 36mm'lik baş kullanılan TKA'li hastaların kanında diğer iki gruba göre daha az kobalt ve krom düzeyi saptanmışken, 12 aylık sonuçlarda üç grup arasında fark bulunamamıştır. Ayrıca kadınlar ve erkekler arasında metal iyon düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2.4.3.2 Yüzey Çapı ve Metal İyon Düzeyi İlişkisi (MOM TKA Literatürü)

İmplantasyondan kısa süre sonra yatak oluşturma fazında daha yüksek metal iyon düzeyleri saptanmaktadır ve uzun dönemde de bu değerlerin yüksek seyrettiği hastalar görülebilmektedir ¹²²; bu yüksekliğin orta dönem takiplerde azaldığını belirten yayınlar da mevcuttur ¹²³. Bazı eklemleştirmelerin sağ kalımı ile ilgili, metal iyon düzeyi ve revizyon riski arasındaki ilişkinin kanıtı olmadığından belirsizlik devam etmektedir ⁶⁴. Metal iyon düzeylerinin yaş, fonksiyonel sonuçlar, protez çevresinde osteoliz ile ilişkili olmadığını belirten yayınlar mevcuttur ¹²³. MOM TKA yapılmış hastaların lokal dokularında, kanında ve de idrarında yükselmiş metal iyon seviyeleri görülmektedir ⁹⁰. Yükselen bu kobalt ve krom düzeylerinin kısıdan uzun döneme yayılan bir yelpazede lokal ve sistemik etkileri nedeniyle hastalara olumsuz etkileri olabilir ⁹⁶.

İn vitro çalışmalarda da yük taşıyan yüzey çapının aşınma üzerine etkisi iki fazdan oluşan bir etkisi olduğu görülmüştür ⁷⁴. Küçük çaplı yüzeylerde (22 mm gibi) sınır lubrikasyon modeli ile çalışan yüzeyden beklendiği üzere daha yüksek aşınma hızları mevcutken, daha büyük çaplı yüzeylerde çapın artmasıyla birlikte aşınma hızları düşmektedir. Bu durumda da karma lubrikasyon ve sıvı film lubrikasyon modelleri için içine girmektedir. Bu konularda bazen in vivo ve in vitro çalışmalar çatışmaya girmektedir, önemli olan tabii ki de in vivo durumdur.

Kalça simülatör testleri ile MOM TKA'da femur başı çapı arttıkça sınır lubrikasyondan karma lubrikasyona geçiş gösterilmektedir. Elli dört mm'lik başa kadar, çap arttıkça aşınma oranlarında belirgin düşüş görülmektedir. Bunun nedeni karma lubrikasyon modelindeki sıvı film lubrikasyon komponentinin katkısının artmasıdır ¹⁰⁴. Femoral ve asetabular komponentler arasındaki aralık mesafesinin azalması da aşınma debris miktarını azaltır. Aralık mesafesi azaldığında, büyük çaplı başlarla ilişkili aşınma debrisinde belirgin düşüş görülmektedir, 254-307µm

aralık mesafesi için hacimsel aşınma hızı $3,28 \text{ mm}^3$ iken $83\text{-}129\mu\text{m}$ aralık mesafesinde $0,76 \text{ mm}^3$ bulunmuştur ⁷⁶. Orta çaplı (36mm) komponentlerde, aralık mesafesindeki orta derecedeki düşüş ($143\rightarrow 105\mu\text{m}$) hacimsel aşınma hızında belirgin düşüşe ($3,51\rightarrow 2,32 \text{ mm}^3$) neden olur.

2.4.4 Lokal ve Sistemik Etkiler

Metal nanopartiküllerinin hücreler tarafından alımı özellikle spesifik olmayan reseptör aracılı endositoz ve pinositoz gibi endositotik süreçlerce sağlanır ¹²⁴. Daha büyük partiküller ($>150 \text{ nm}$) makrofajlar gibi özelleşmiş hücrelerin fagositozunu uyandırabilir ¹²⁵. Bir kez içeri alınınca metal partikülleri sitotoksisiteyi, kromozomal hasarı ve oksidatif stresi indükleyebilir ^{126,127}. Partikül toksisitesi, pasifizasyona ve partikül boyutuna göre değişir ¹²⁸. Bu iki faktör, yüzeyden metalin çözünmesini etkiler ve sonrasında biyolojik aktiviteyi değiştirir. Hücre hasarının kanıtı olan düzensiz hücre zarları ve genişlemiş mitokondriler gibi durumlar, partiküllerin fiziksel özellikleri tarafından indükleniyor olabilir ¹²⁹.

MOM aşınma partiküllerinin sistemik etkileri üzerine çok az kanıtlanmış bilgi mevcuttur, fakat vücuttaki her organın potansiyel toksik cevabı vardır: B hücreleri, T hücreleri ve makrofajların uyarılması, hepatoselüler nekroz, bozulmuş renal fonksiyon, artmış astım, hafıza kaybı, ataksi, kardiyomyopati ve patolojik kırık insidansı ile ilişkili olabilir ¹³⁰.

2.4.4.1 Metal Hipersensitivitesi

Metal hipersensitivitesi MOM yüzeylerin sık olmayan bir komplikasyonudur. Fakat kobalt, krom ve molibden alaşımların artan kullanımı ile tekrar dikkat çekmeye başlamıştır ¹³¹. MOM implantı yerleştirilen hastalar daha genç ve daha aktif olma eğilimleri dolayısıyla yaşam boyu metal iyonlarına maruziyetleri artmıştır. İn vivo ortamda, metal implant degradasyon ürünleri metal iyonlarının salınımına neden olur. Metal iyonları, proteinlerle immün kompleksler oluşturarak (lokal Tip 4) gecikmiş tipte hücrel hipersensitivite cevabını başlatabilir ¹³². Ayrıca gecikmiş tip hipersensitivite, T-lenfositlerinden salınan sitokinlerle ve artmış makrofaj aktivasyonu ile gelişebilir ^{95,133}. Birçok metalin hipersensitiviteyi başlatma potansiyeli vardır ve buna en çok neden olan metaller nikel, kobalt ve kromdur ⁹⁵.



Şekil 2.8 MOM protezli bir hastamızın ense saçlı derisindeki metal hipersensitivitesine bağlı dermatiti

Bu hastalık seyrinde, bazı çalışmalarda metal hipersensitivitesinin sadece yumuşak doku tutulumu yaptığı ve kemik-implant integrasyonunu etkilemediği gösterilmesine karşın aseptik gevşeme sık görülen bir durumdur ¹³⁴.

Çalışmalarda, modüler baş-boyun bileşkesindeki korozyonun metal debrisin ana kaynağı olabileceği gösterilmiştir ¹³⁵ ve artmış asetabular kap (cup) inklinasyonunun (frontal planda $>50^\circ$) yüksek serum kobalt ve krom düzeylerine neden olabileceği bildirilmiştir (ara yüzdeki aşırı aşınma) ⁵⁵.

Perivasküler veya diffüz T ve B hücre infiltrasyonu, sekonder lenfoid follikül varlığı hipersensitivite reaksiyonu varlığını göstermektedir. Lenfositik infiltrasyonun metal yıkım ürünlerine cevaben geliştiğine inanılır ¹³⁶. MOM yüzeyli protezlerin komşuluğundaki yumuşak dokularda gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının prevalansı bilinmemektedir ¹¹⁶, ancak hipersensitivite ve osteoliz arasında neden sonuç ilişkisi olduğu düşünülmektedir ⁷⁹.

Salınan çözünebilir metaller proteinler ile kompleksler oluşturarak bağışıklık sistemini aktive edebilirler, bu kompleksler antijen veya alerjen adayıdır. PE aşınma debrisisi ise alerjik tipte immün yanıt kaynağı olmamaktadır, çünkü in vivo ortamda kimyasal olarak kolayca yıkılamamaktadır^{34,137}. Metaller duyarlılığı arttırıcı olarak bilinirler, bunu hapten oluşumu sağlayarak yaparlar. Berilyum, nikel, kobalt ve krom gibi metallerin bu özelliği vardır. İnsanlarda en sık duyarlılığa neden olan metal nikelidir, sonra kobalt ve krom gelmektedir.

Gelişen hipersensitive reaksiyonu tip 4 gecikmiş tipte hipersensitivitedir. Metal antijenleri tarafından duyarlanmış T hücreleri çeşitli sitokinlerin salınımına yol açarak bölgede makrofaj birikimine ve aktivasyonuna neden olur. Daha sonra bölgeye monosit, nötrofil ve diğer inflamatuvar hücreler akın eder. Aktive olmuş makrofajlar sundukları MHC kompleksi II moleküllerini ve IL-2 salınımını arttırarak daha fazla T hücrelerinin aktivasyonunu tetikleyebilir, bu da daha sonra daha fazla makrofaj aktivasyonuna yol açarak bir döngüye girer. Hipersensitivite cevabı ileri doku hasarı ortaya çıkarabilir. Gecikmiş tipte hipersensitivite ile osteoliz gibi inflamatuvar kemik kaybı süreçlerini etkileyen sitokinler arasında örtüşme vardır¹³⁸.

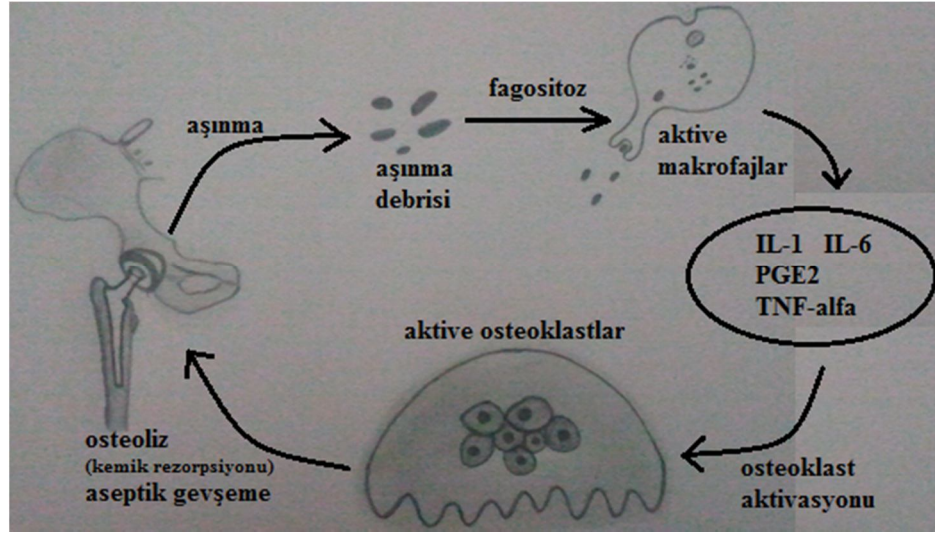
Hipersensitivite gelişimini ameliyat öncesi dönemde belirleyebilecek güvenilir bir kan testi henüz bulunmamakla birlikte, kullanılacak implantın metal alaşımına karşı lenfosit reaktivite testi üzerine çalışmalar yapılmaktadır⁶⁸.

2.4.4.2 Lokal Doku Reaksiyonu

POM eklemleşmeye alternatif olarak MOM yüzeylerin kullanımına rağmen, implant başarısızlığında aseptik gevşeme ve osteoliz hala majör nedenlerdir. POM'lu hastalarda aseptik gevşemenin, aşınma debrisisi partiküllerine makrofajların cevabı sonucu geliştiği düşünülür. MOM yüzeylerden açığa çıkan partiküllerin makrofajları uyarma potansiyeli kısıtlıdır ve bu partiküller hipersensitivitenin katıldığı bazı immünolojik cevapların neden olduğu osteolize yol açabilir^{132,134}. Gevşek MOM eklemleşmelerinde periprostetik dokularda görülen inflamasyon paterni POM eklemleşmelerde görülenlerden belirgin olarak farklıdır ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu ile plazma hücresi birikimi ile karakterizedir¹³⁹.

MOM eklemleşmeler, komponent dizilimindeki bozuklukların ve metallozis katkısıyla lokal olarak debrisis partikülleri saldığı ve bunun da aşınma kaynaklı

osteolize neden olduğu daha önce bildirilmiştir ^{140,141}. İmplant başarısızlığının bu modu daha önceden birinci nesil MOM implantlarda gösterilmiştir ^{142,143}. İkinci nesil MOM yüzeylerde de bu tipte başarısızlığın gelişebileceğini destekleyen bulgular bildirilmiştir. Patomekanizmasında gecikmiş tip hipersensitivitenin baskın olduğu immünolojik olaylar rol almaktadır ^{116,121,134}.

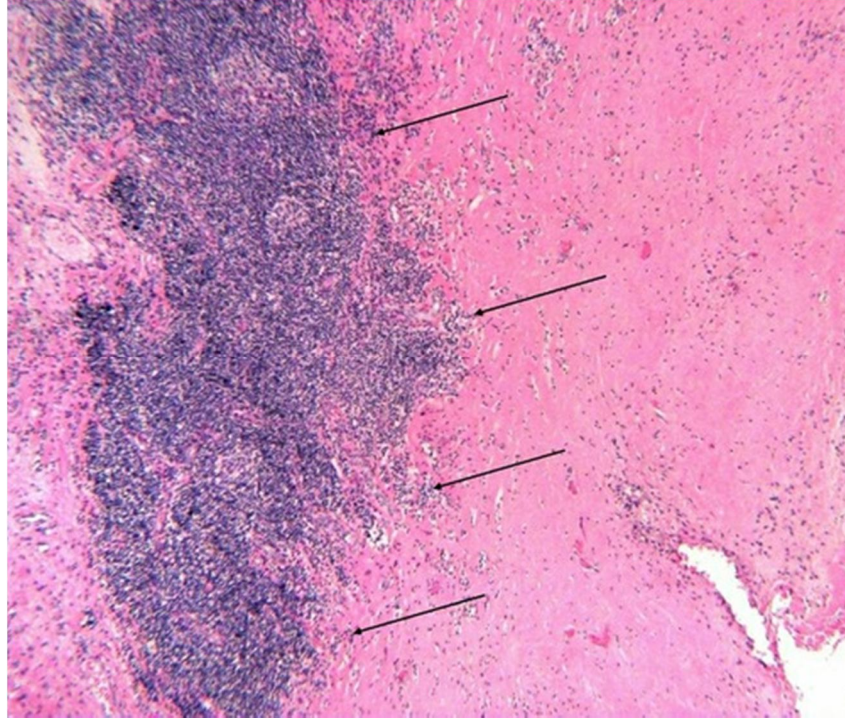


Şekil 2.9 Hücresel düzeyde aşınma ve osteoliz ilişkisi

Partikül yüklü histiositlerin sayısı konvansiyonel POM eklemleşmelere göre belirgin olarak azalmıştır. Çünkü MOM yüzeyler ile daha düşük aşınma hızları ve daha düşük hacimde aşınma partikülleri üretilmektedir ^{144,145}.

MOM yüzeyli TKA'leri çevresinden elde edilen dokulardaki inflamasyon tipi ve paterni POM yüzeyli TKA'lerinden elde edilenlerden çok farklıdır. Başarısız olmuş MOM yüzeylerle ilişkili belirgin özellik perivasküler lenfositik infiltrasyondur. Bunun klinik önemi halen tam olarak anlayışlamamıştır ^{132,139}.

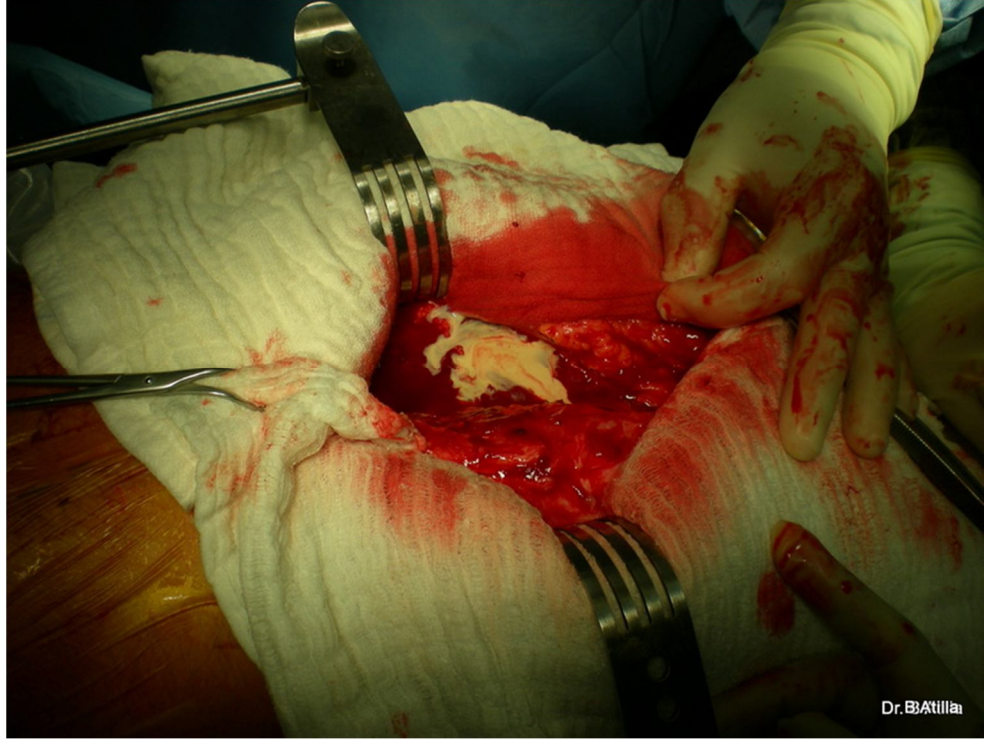
Açıklanamayan ağrısı olan YR implantında başarısızlık gelişen hastaların implant çevresi dokuları incelendiğinde metalsensitivitesimmün cevabını gösteren ileri lenfositik infiltrasyon saptanmıştır ⁵⁶. Bu metal sensitivitesi benzeri histolojik görünüm aseptik lenfositik vaskülit ilişkili lezyon (ALVAL) olarak tanımlanır ve benzer sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur ^{7,56,132}.



Şekil 2.10 Periprotetik dokuda lenfositik agregasyon alanları

Bu lokal doku reaksiyonu (ALVAL) ilk kez Willert tarafından tanımlanmıştır. Tanımlamasında T ve B lenfositler ile plazma hücrelerinin perivasküler diffüz infiltrasyonu, yüksek endotelial venüller, masif fibrin eksudasyonu, makrofaj birikimi, eozinofilik granülositler ve nekroz vardır. Yüksek endotelial venüller, inflamatuvar cevapla ilişkili reaktif endotelli vasküler ya da lenfatik damarlardır. Perivasküler lenfositik infiltrasyon ve komşu dokudaki ülserasyon arası ilişki iyi anlaşılammıştır. Willert ve ark. MOM implantlı kalçalardan elde edilen sinovyal sıvının kültüre edilen insan fibroblastlarına toksik olduğunu belirtmiştir¹³².

MOM protezin primer implantasyonu sonrası derin protez enfeksiyon şüphesi yokken, hasta preoperatif dönemdeki ağrısının geçmediğini ya da yeniden başladığını belirtiyorsa, belirgin eklem effüzyonu geliştirse ya da osteoliz geliştirse, Willert bu tipte bir lokal doku reaksiyonunun ortaya çıkmış olabileceğini belirtir. Başka bir çalışmada⁸⁰, bu hipersensitivite reaksiyonunun enfeksiyonu taklit edebileceğini belirtir. Bu çalışmadaki hastada inflamatuvar belirteçlerin yüksek olduğu ve revizyonda derin enfeksiyon saptanmadığı belirtilmiştir.

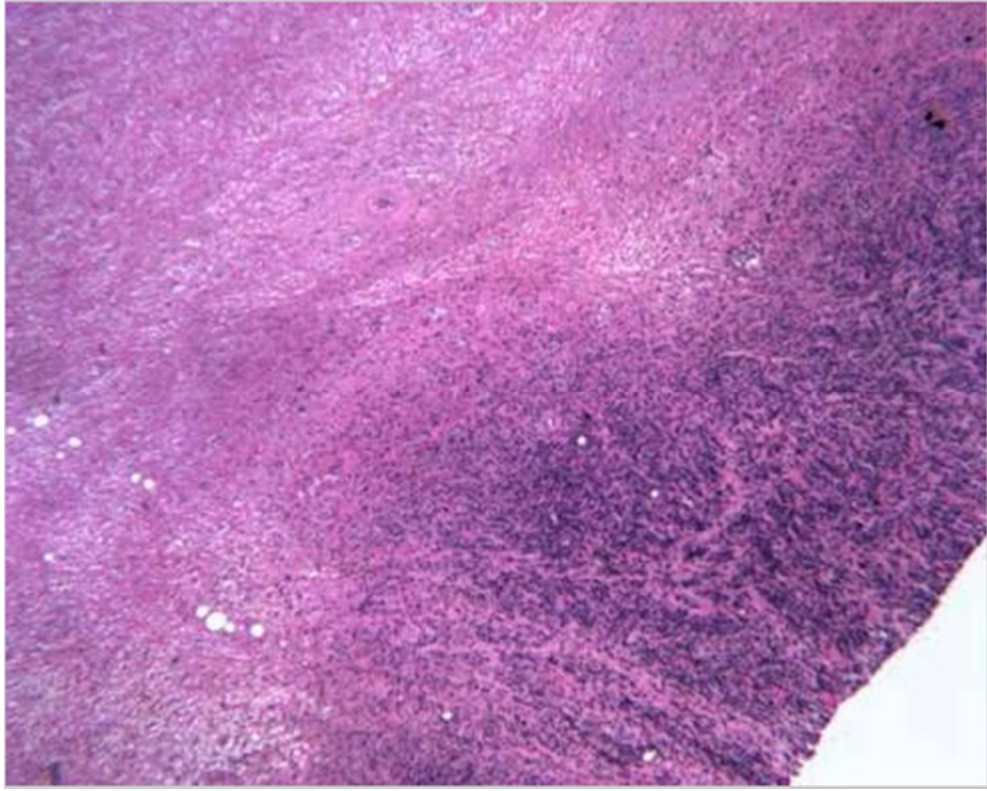


Şekil 2.11 Revizyon hastalarımızdan birinin intraoperatif görüntüsü, ALVAL.

Diğer bir vaka raporunda MOM TKA'li bir hastadaki implant başarısızlığı ve ilişkili metal hipersensitivitesi değerlendirilmiştir. Bu rapordaki hasta, masif alt ekstremitte ödem ile başvurmuş ve sonrasında kalçada gelişmiş psödotümör dokusunun femoral vene ekstrinsik basısı saptanmıştır. Revizyon cerrahisi öncesinde, hastada derin periprotetik süper enfeksiyon gelişmiştir ¹⁴⁶.

Bir çalışmada ¹⁴⁷ yapılan 945 kalça protezinin 3 tanesinde MOM yüzeyin neden olduğu düşünülen lokal doku reaksiyonu görülmüştür (%0,3). Üç yıllık sağ kalım analizi sonucu MOM yüzeye reaksiyon gelişmesi sonucu yapılan revizyon oranı %1 bulunmuştur. Bu üç hastanın ilk ikisinde ESR ve CRP değerleri yüksekti. Cerrahi sırasında pürülan sıvı ile karşılaşmıştır. Enfeksiyon kabul edilip 2 aşamalı revizyon cerrahisine karar verilmiş ve ardından kültürler negatif gelmiştir. Revizyon sonrası histolojik değerlendirmesinde, muhtemelen MOM yüzey ilişkili yoğun lenfoplazmositik infiltrasyonla karakterize lokal doku reaksiyonu saptanmıştır. Üçüncü hasta trokanterik bursit, kalça ağrısı ile cerrahiden 7 ay sonra başvurmuştur. Kalçada şişlik, ESR ve CRP değerleri yükselmesi üzerine kalçaya ponksiyon yapılmış ve sonucu negatif gelmiştir. Bunun üzerine hipersensitiviteden şüphelenilip kalça MRG'si çekilmiş ve "abdüktör kaslarda dehisans yaparak ilerlemiş, masif

olarak genişlemiş psödokapsül, düşük sinyal intensitesinde çok miktarda debris içeren büyük sıvı koleksiyonu oluşturmuştur, ileri partikül hastalığı ile uyumludur” olarak rapor edilmiştir. Revizyon cerrahisi sırasında pürülan karakterde sıvı kalınlaşmış kapsül boyunca görülmüş ve ayrıca kalça abdükörlerinde doku nekrozu saptanmıştır.



Şekil 2.12 İkinci vakadan alınan kapsül dokunun fotomikrografisi ¹⁴⁷. Yoğun miktarda lenfosit infiltrasyonu mevcut (Boya, hematoksilin ve eozin; büyütme 40x)

Tüm başarısız olmuş MOM yüzeylerde metal reaksiyonu olası tanısı konulabilir. ESR, CRP, kalça ponksiyonu, kültür tetkikleri preoperatif olarak yapılmalı. ESR ve CRP normal ise enfeksiyon ile metal reaksiyonu tanıları daha düşük ihtimallidir. ESR ve CRP değerleri yüksekse enfeksiyon ve metal reaksiyonu tanıları birbirinden ponksiyon ve kültür sonuçları ile ayırt edilebilir. Kültür sonuçları negatif gelirse, revizyon sırasında pürülan görünümlü sıvı ve kalınlaşmış kapsül görüle dahi, MOM olmayan implant ile yüzeyin değişimi yapılabilir. İleri tetkik olarak bu tür hastaların kan ve eklem sıvısında metal iyon düzeyi ölçümleri, metal

alerjisi için deri testi, kan lenfosit proliferasyon analizi, BT ve MRG gibi görüntüleme tetkikleri yapılabilir.

2.4.4.3 Gevşeme

Işık mikroskopunda küçük metal aşınma partiküllerinin agregasyon yaparak daha büyük biyoaktif partiküllere dönüştüğü ve osteoliz ve aseptik gevşemeye neden olduğu gösterilmiştir ^{148,149}. İn vitro çalışmalarda da Co-Cr partiküllerinin varlığında kültüre edilen hücrelerin kemik rezorpsiyonuna neden olan TNF- α ve IL-1 sitokinlerini ürettiği gösterilmiştir ¹⁵⁰.

Femoral stabilite gevşemiş, fibröz stabil veya kemiksel stabil (çimentosuz implantların içine kemik büyümesi sonucu) olarak ayrı ayrı tanımlanabilir ¹⁵¹. Asetabular komponentler stabil ya da gevşemiştir. Gevşemiş asetabular komponent, seri radyografilerde 3mm veya daha fazla migrasyon veya inklınasyon açısında değişimi 5°'den daha fazla olan komponentleri tanımlar. Bu iki parametre de iki gözyaşı görüntüsünü birleştiren çizgi temel alınarak ölçülür.



Şekil 2.13 Aseptik gevşeme (A) Ameliyat sonrası erken dönem grafisi (diğerleri ile karşılaştırmak için) (B) Aynı hastanın 5 yıl sonraki takip grafisi, büyük trokanterde osteoliz, coğrafik patern ve iyi tanımlanmış sınırlar mevcut (C) Aynı osteolitik lezyonun lateral görüntüsü. Radyografik olarak sınırları belirgin osteoliz varlığında MOM aşınmasına gelişen reaksiyon tanısı da akılda tutulmalıdır.

2.4.4.4 Osteoliz

Osteoliz, aseptik gevşemenin önemli bir nedeni ve revizyon cerrahilerinin en büyük gereğesidir. Kemik rezorpsiyonuna bağlı gelişir ve asetabulumda femurdan

daha sık görülür. Aşınma, korozif debris oluşumu ve osteoliz arasında bir ilişki vardır. Osteoliz, implantları aşınmış hastalarda daha çok görülür. Düz grafilerde görüldüğünden daha fazla miktardadır ve implant çevresinde lüsent bir alan olarak görülür.

Primer hücrel mediatörü makrofajlardır. Makrofajlar, debris varlığında birkaç sitokin ve inflamatuvar mediatör (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , prostoglandinler) salgılar. Bunlar da osteoklastik aktivitede ve diferansiyasyonda artışa neden olup, osteoblastik kemik oluşumunda olumsuz etkiye neden olurlar. Osteolitik alanda diğer hücrelerden de bulunur, fibroblastlar ve lenfositler gibi. Bu hücreler de osteoklastik aktiviteye ve periprotetik kemik rezorpsiyonuna katkıda bulunur.

Aşınma partiküllerinin boyutunun, sayıları kadar önemli olduğu kanıtlanmıştır. Nanometre boyutundaki aşınma debris partiküllerinin osteoblastları belirgin olarak etkilemediği, düşük aşınma hızı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla bu partiküllerin varlığında daha uzun implant ömrü öngörülebilir¹⁵².

Charnley, teflon kullanımı başarısız olunca, 1962'de POM TKA kullanmaya başladı. İlk çimentolama tekniklerine rağmen bu implantların 20 yıllık sağkalımı çok etkileyici idi (Charnley için %84). Alt grup olarak daha genç hastalara bakıldığında 40 yaşından daha gençken yerleştirilen TKA'ların sağkalımı %67, yetmiş yaş üzerindekielerde de %92 olarak saptanmıştır¹⁵². Norveç kalça kayıt sisteminden yapılan bir çalışmada 1987-2000 yılları arasında yapılan TKA'nin %85'i metal-PE eklemeleşmesi iken bu oran 2001-2006 yılları arasında %65'e düşmüştür. Altmış yaş altı hastalarda 1987-2000 yılları arasında bu oran %51 iken, 2001-2006 yılları arasında %38'e düşmüştür. Bu yaş grubunda son yıllarda daha çok MOM, COC, POC yüzeyler kullanılmaya başlamıştır.

2.4.4.5 Hücrel, Mutajen& Kanserojen Etkiler

Kromun hücre içine alımı, kromat (Cr VI) yapısında anyonik kanallar aracılığı ile olur, indirgendikten sonra krom (Cr III olarak) plazma zarında birikmektedir¹⁵³. Krom daha sonra Cr V ve Cr IV formlarına geçici olarak dönüşür, peptid ve protein ligandlara bağlanarak hücre içerisinde dağılır¹⁵⁴. Bazı dokularda mevcut olan divalent metal transportörü (DMT-1) ve fagozomal membranlarda bulunan natürel direnç ilişkili makrofaj proteini (NRAMP-1) kobalt (Co II) ve nikel

(Ni II) alımını kolaylaştırıyor olabilir ¹⁵⁵. Transferin bağlı demir (Fe III), alüminyum (Al III), krom (Cr III) ve vanadyum (V III) hücre yüzeyindeki transferin reseptörleri tarafından içeri alınabilir ^{156,157}. Ortopedik implanttan salınan metal iyonları apoptozisi indükler ve bazı hücrelerde nekroza yol açar, bunların içinde en toksik olanları Co II ve V III'dir ^{158,159}. Kobalt oksit, krom oksit ve krom fosfat gibi korozyon ürünleri orta derecede sitotoksik etki gösterir ¹⁶⁰. Hücre çekirdeğinde Cr III DNA'da addükler ve çapraz bağlar oluşturarak mutajen etki gösterebilir ¹⁶¹. Krom, kobalt, nikel ve titanyum redoks metallere ve hidrojen peroksit ile Fenton reaksiyonuna girerek süperoksit radikali ve hidroksil radikali gibi reaktif oksijen molekülleri üretebilir ¹⁶². Reaktif oksijen türleri DNA, protein ve lipidlerde oksidatif hasarı indükleyebilir ¹⁶³⁻¹⁶⁵. DNA tamirinin inhibisyonu, sinyal transdüksiyonunda ve gen ekspresyonunda değişim özellikle Ni II, Cr VI ve Co II gibi ortopedik metallere cevap olarak gelişebilir ^{166,167}.

Metal aşınma debris, partiküllerinin aracılığıyla ya da metal iyonlarının aracılığıyla kimyasal DNA hasarına neden olabilir ¹⁶⁸. Kobalt-krom partikülleri parçacık etkisiyle DNA hasarına neden olabilir, bunu yaparken de metalik olmayan partiküllerin aktivitesine benzer şekilde serbest radikal oluşumunu uyarır ¹⁶⁹. Partiküllerden salınan kobalt ve krom iyonları kimyasal etki oluşturabilir. Bu kimyasal etki kültür ortamında da gelişebilir, fagositoz sonrası hücre içinde de ¹⁷⁰ gelişebilir. Cr³⁺ iyonlarının ¹⁷¹ Cr⁶⁺'dan daha az toksik olduğu bildirilmiştir, kısmen hücre içine girmekteki zorluklardan veya hücre içine fagositoz sonrası giren Cr³⁺'ün çıkmamasına bağlı olabilir. Cr³⁺ ve Cr⁶⁺, DNA-sarmalında kırıklara yol açar ¹⁷². Co²⁺ da DNA-sarmal kırıklarına neden olur, ayrıca DNA tamirini inhibe eder, böylelikle kromun yol açtığı hasarların da artmasına neden olur ¹⁷³.

Metal iyonları ve aşınma debris iyonize radyasyonun yaptığına benzer şekilde genomik instabiliteye yol açabilir ^{174,175}, bu da DNA hasarı veya mutasyon olasılığını arttırabilir. MOM TKA sonrası periferal kandaki kromozomal değişikliklerin gelişimini ve artan metal iyonlarıyla ilişkisini araştıran prospektif çalışmalarda artroplastisi sonrası kandaki kobalt ve krom değerlerinin 6-7 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Bu artış ile beraber kromozomal translokasyonlarda 1,5 kat artış, anöploidide 2-4 kat artış saptanmıştır ⁴¹. Fakat kromozomal değişikliklerle

periferel kandaki krom ve kobalt düzeyleri arasında direk bir ilişki saptanamamıştır^{41,168}.

MOM eklemlemede, aşınma sonucu ortaya çıkan metal iyonlarının karsinojenik potansiyeli üzerine endişeler mevcuttur. Hem in vivo hem de in vitro çalışmalarda artan kobalt ve krom düzeylerinde kromozomal anomalilerin gelişebileceği gösterilmiştir^{43,176,177}.

Kobalt-krom protezler, periferel dolaşımdaki lenfositlerin kromozomlarında anöploidiye ve translokasyonlara neden olabilir^{41,112,177}. Revizyon cerrahisi sırasında TKA komşuluğundaki dokuların hücrelerinde, aynı hastaların iliak krestlerinden alınan kemik iliği hücrelerine kıyasla kromozomal anomaliler belirgin olarak görülmüştür¹⁷⁸. Benzer bulgular konvansiyonel TKA'lerinde de saptanmıştır¹⁷⁷. Laboratuvar çalışmalarında¹⁷⁹, hem POM hem de MOM protezli hastalarda DNA hasarı varlığı gösterilmiştir. Vücutta metal etkisiyle gelişen DNA hasarını belirleyen ve onaran mekanizmalar, ayrıca etkilerinden koruyan sistemler mevcuttur¹⁸⁰.

Visuri ve arkadaşları İskandinav kayıt sistemi verilerini kullanarak MOM McKee-Farrar protezli hastalarda kötü huylu tümör gelişme riskini saptamaya çalışmıştır⁴³. Vücuttaki herhangi bir bölgedeki kanser insidansında 28 yıllık takip sonunda artış olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte bazı kohortlarda farklı takip dönemlerinde hematopoietik kanserlerin insidansında geçici artışlar saptanmıştır. Visuri ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada¹⁸¹, POM TKA hastalarına göre MOM TKA hastalarında hematopoietik kanser oranı 3,77 kat daha fazla bulunmuştur, fakat bu noktada belirgin bir fark saptanamamıştır. MOM protezin POM protezlerle birlikte değerlendirildiği bazı çalışmalarda da artmış kanser riski gösterilmiştir¹⁸². Varolan bilgi birikiminin yetersizliği nedeniyle karsinojenik potansiyel hakkında net bir şey söylenemez.

Epidemiyolojik çalışmaların yazarlarının, MOM implantlarla ilişkili karsinojenisiteyi değerlendirmek için tasarladıkları çalışmalar cerrahinin sonuçlarını sadece kısa bir süre için takip etmişlerdir. Kısa süreli takip, metal partikülleri tarafından tetiklenen uzun latent periyoda sahip kanserleri belirlemede yetersiz kalabileceği göz önünde tutulmalıdır.

Daha önce literatürde benzer konular tartışılmış ancak TKA ile lokal malignant doku ilişkisi gösterilememiştir. TKA sonrası malign hastalık insidansıyla

ilgili kafa karıştırıcı sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada ¹⁸³, TKA'nin tüm tipleri sonrası 10 yıllık süreçte lenfatik ve hematopoietik tümörlerde belirgin artış saptanmışken, İsveç'ten yapılmış başka bir çalışmada ¹⁸⁴, TKA sonrası lösemi ve lenfoma insidansında artış saptanmamıştır. İsveç Kanser Kayıt Sistemi'nden elde edilen verilerden yapılan bir çalışmada da ¹⁸⁵, TKA'li hastalarda görülen kanser tiplerinin görülme oranları genel popülasyonun oranlarına benzer olduğu görülmüştür.

2.4.4.6 T Hücre Lenfopenisi

MOM YR yapılmış hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen yeni kanıtlar, dolaşımda artan krom ve kobalt iyonlarının T-hücre lenfopenisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir ^{15,20}. Ayrıca metal aşınma debris oluşturmamış TKA'si olan kontrol hastalarına göre lenfosit sayıları değişmektedir. Bu etkiler sadece CD8+ T-lenfositleri için belirgin olarak bulunmuştur ¹⁵.

Artan kobalt ve krom düzeylerine maruz kalan hastaların dolaşımdaki T lenfositlerinin sayısının belirgin olarak düştüğü bildirilmiştir ²⁰. Bu düşüşün sonucunda gelişen klinik sekel gösterilememiştir. Fakat doğurganlık çağındaki kadınlarda kobaltın plasentayı geçebildiği gösterildiği için kullanımından kaçınılmalıdır ¹⁸⁶.

2.4.4.7 Metal Debris

Debris, mekanik aşınma, yüzey korozyonu veya ikisinin kombinasyonu yoluyla üretilir. Hem partikül hem de çözünebilir formlardan oluşmaktadır ¹⁸⁷. MOM eklemler yıllık yaklaşık $6,7-250 \times 10^{12}$ partikül üretir, bu da konvansiyonel protezlerde üretilen partiküllerin yaklaşık 13.500 katıdır ¹⁸⁸. Fakat volümetrik aşınma miktarı metal partiküllerinin boyutu (metal partikülleri genelde <50nm) nanometre boyutunda olduğundan polietilene (PE partikülleri nadiren <0,1µm) göre daha düşüktür ^{188,189}. Korozyon tüm metal yüzeylerde gelişmektedir, ya koruyucu pasif bir tabaka oluşumuna yol açar ¹⁹⁰ ya da metal alaşımın kütlelerinde çözünmeye yol açar ¹⁹¹. Korozyon ürünleri sinovyal ortamda baskın olarak metal oksitlerden (krom oksit, kobalt oksit, titanyum oksit, alüminyum oksit) ya da hidroksitlerden (krom hidroksit, kobalt hidroksit) oluşur ¹⁹². Kalsiyum fosfat ve metal fosfatların birikimi sinovyal

olmayan ortamlarda gelişir ¹⁹³. Bu da etkin eklem boşluğu dışında serbest metal partiküllerinin biyolojik ve kimyasal özelliklerini değiştirmektedir.

Protez kaynaklı metal aşınma ürünleri artroplasti hastalarının sinovyal sıvısında ve periprostetik dokularında yaygın olarak bulunmaktadır ¹⁹⁴. Post-mortem otopsi çalışmalarında bölgesel lenf nodlarında, karaciğerde ve dalakta daha ileri birikim de saptanmıştır ¹⁹⁵. Metal partikülleri çok küçük (nano düzeylerde) olduğundan yayılımın gerçek miktarı hala bilinmemektedir. Serbest ya da fagosite edilmiş aşınma partikülleri lenfatik sistem içerisinde taşınmaktadır ¹⁹⁶. Metalik debris ek olarak vasküler sistem içinde partikül ya da iyon olarak dağılabilmektedir ¹⁹⁷.

2.4.4.8 Metallozis

Metallozis, ileri sinovit, büyük miktarda renksiz sıvı içeren genişlemiş bursa, femur boynunda daralma veya osteoliz gibi kemik değişikliklerin olduğu klinik bir tablodur. Revizyon sırasında ileri debridman gerekir ve bu da revizyon sonrası dislokasyon gibi komplikasyonların görülmesine neden olabilir ⁵². Serum krom iyon düzeyi $>17\mu\text{g/L}$ ve kobalt iyon düzeyi $>19\mu\text{g/L}$ olması daha çok metallozis ile ilişkili olduğunu gösterir ¹⁹⁸.

Metallozis başarısızlığın bir nedeni olarak görülmemiştir, fakat revizyon cerrahisinin uzamasına ve kemik kaybının ileri olmasına neden olabilmektedir.

2.4.4.9 Psödotümör

MOM YR ilişkili psödotümörlerde bildirilmiştir ¹⁹⁹; fakat gerçek insidansı bilinmemektedir. Periprostetik dokularda makrofajlar tarafından yutulan metal nanopartiküllerinin yüksek düzeylerde olması psödotümöre yol açan bir dizi sitotoksik olaylara neden olur ²⁰⁰. Hart ve arkadaşları, periprostetik kitle saptanmasına ve MOM YR bölgesinde ağrıyla gelen hastalarda en uygun tedavi yaklaşımının saptanmasına yardımcı olmak için kan metal iyon analizinin, metal artefaktını azaltan görüntüleme sekansları içeren MRG'nin, komponent pozisyon ölçümlerinin prediktif rolünü göstermiştir ¹⁵.

2.4.4.10 Hamilelikte Etkisi

Plasentanın düzenleyici etkisi, farklı metallere değişken şekilde olmaktadır. Rossipal ve arkadaşları²⁰¹, plasentanın değişik metallerin transferinde aktive etme, inhibe etme veya konsantre etme gibi etkilerinin olduğunu göstermiştir. Daha düşük maternal düzeylerde metal geçiş hızı, daha yüksek maternal düzeyli hastalardaki geçiş hızından daha fazla olabilmektedir.

MOM implant kullanımı hamile kalma ihtimali olan genç kadınlarda ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde kullanımına dikkat edilmelidir. Bu hastaların doğuracağı çocuklarda teratojenik ya da mutajenik etkilerin oluşabileceği kaygısı her zaman mevcuttur. Çalışmalardaki protokollerin, yöntemlerin ve metal iyon analizlerinin değişkenliği nedeniyle bu durumlardaki net etkisi ortaya konulamamıştır. Transplasental metal iyon geçişi (kobalt ve krom) ile ilgili bir makalede plasentanın bu geçişi engellediği bildirilirken, diğer bir makalede transplasental geçişin olduğu ancak plasentanın bu geçişi düzenleyici bir etkisinin olduğu belirtilmiştir^{186,202}. İlk çalışmadaki ölçüm tekniği ikinci çalışmadakine göre daha düşük düzeyleri ölçememektedir, saptama limitinin altında kalan değerleri belirleyemediği için ilk çalışmada metal iyonu belirlenememiş olması daha muhtemeldir. İlk çalışmada GF-AAS kullanılmıştır ve üç hastada çalışılmıştır²⁰².

İkinci çalışmada¹⁸⁶ yüksek çözünürlüklü ICP-MS kullanılmıştır. Bu çalışmada anne kanındaki ortalama kobalt düzeyi 1,39µg/L ve krom düzeyi 1,28µg/L iken umbilikal kordan alınan kanlardaki düzeyler daha düşük bulunmuştur, ortalama kobalt düzeyi 0,839µg/L ve krom düzeyi 0,378µg/L olarak saptanmıştır. Krom düzeyindeki fark kobalta göre daha belirgindir. Gebe kontrol hastalarında ortalama kan kobalt ve krom düzeyleri sırasıyla 0,341µg/L ve 0,199µg/L bulunmuş ve kontrol umbilikal kord kanındaki kobalt ve krom düzeyleri sırasıyla 0,336µg/L ve 0,194µg/L olarak ölçülmüştür. Kontrol hastalarındaki maternal ve umbilikal kord kan düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışma hastalarının kord kanındaki kobalt düzeyi kontrol hastalarına göre belirgin olarak daha fazla bulunmuşken, krom için düzeyler çalışma hastalarının kord kanında daha fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır. Bu çalışmada transplasental geçiş oranı kontrol hastaları için her iki metalde %95, çalışma hastalarında kobalt için %60 ve krom için %29 bulunmuştur.

Çalışma hastalarının maternal ve umbilikal kord kanındaki metal iyon düzeyleri, plasentanın metal iyon transferinde düzenleyici bir rolünün olduğunu göstermektedir. Ayrıca kontrol hastalarındaki maternal ve umbilikal kord kanları arasında metal iyon düzeyi açısından belirgin fark olmaması, normal sağlıklı kişilerin plasentasının metal iyonlarının neredeyse tama yakınının geçişine izin verdiğini göstermektedir. Gelişen fetusun hücrel ve metabolik fonksiyonları için bu iki elementin gerekli olduğu göz önünde tutulursa, plasentanın tam bir bariyer görevi üstlenmemesi daha anlaşılabilir.

Bu bulgular temel alınır ve metal iyonlarının fetusun gelişimi üzerine olan potansiyel etkilerini bildiren bilginin olmayışı göz önünde bulundurulursa, MOM TKA doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanılmamalıdır.

2.4.4.11 Diğer Etkiler

İn vivo çalışmalarda periprostetik dokularda perivasküler lenfositik infiltrasyon saptanmıştır. Metal debris içeren makrofaj ve plazma hücre birikimi de çevre dokularda tanımlanmıştır ¹⁷⁸. İn vitro çalışmalarda kobalt-krom metal debrisinin osteoblastik aktiviteyi düşürmekte olduğu belirtilmektedir ²⁰³. Ayrıca kobaltın tip I kollajen üretimini inhibe ettiği, osteokalsin ve alkalen fosfataz aktivitesini azalttığı görülmüştür; artan krom düzeylerinin de alkalen fosfataz aktivitesini inhibe ettiği belirtilmiştir. Deneysel bir çalışmada ²⁰⁴, kobaltın kültüre edilmiş insan fibroblastlarına toksik etkisinin olduğu görülmüştür.

2.5 TRİBOLOJİ

2.5.1 Tarihi Gelişim

Triboloji ismi 1967 yılında türetilmiştir. Yunanca “sürtme” ve “sürtünme” manasına gelen “Tribos” ve inceleme ya da bilimsel inceleme manasına gelen “Logos” kelimelerinden türemiştir. Triboloji de sürtünme, aşınma ve lubrikasyonla ilgilenir, göreceli hareket halinde etkileşen yüzeylerin mekaniğini ve tasarımını inceleyen bilim dalıdır. İçeriğinde temel mühendislik konularını, katı ve sıvı mekaniği, lubrikan kimyası, materyal bilimi ve ısı transferi vb. konuları barındırır. Triboloji ilk kez 1966’da Jost Raporu’nda tanımlanmıştır (Lubrikasyon Araştırma ve Eğitim Merkezi, HMSO, 1966).

İlk mekanizmayı ürettiğinden beri insan, çabasını sınırlandırmak için aşınmayı yenmeye ve sürtünmeyi azaltmaya çalışmaktadır.

Kayma işlemi sırasında üretilmiş olan ısı ve artık parçalarını çalışma ortamından uzaklaştırmak, kayma yüzeylerindeki sürtünme ve aşınmayı azaltmak için, iki katı kayma yüzeyi arasında sıvı, katı veya gaz lubrikasyon maddelerinin ilavesiyle yapılan işleme lubrikasyon adı verilmektedir. Lubrikasyon süreçleri; cisimlerin temas geometrisi, kayma yüzeylerinin hızı, çevre şartları, kullanılan lubrikantın fiziksel ve kimyasal özellikleri, malzemenin yapısı, yüzeye yakın tabakanın özelliği gibi birçok faktöre bağlı olabilmektedir.

İnsanlar tarafından üretilen ilk mekanizma Mezopotamya’da M.Ö. 2500’de bulunan kapı menteşeleridir: yani bir tahta parçası veya taştaki bir oyuguğun içinde dönen tahta milden oluşan aksel bir yatak. Jerica’da M.Ö. 2000 tarihli katran ya da hayvani yağ ile yağlanmış taştan bir pivot bulunmuştur.

Sürtünme ve aşınma olayları çok eski tarihlerden itibaren gözlemlenmiştir ve azaltmak için alınacak tedbirlerin araştırılması insanlık tarihinde önemli bir yere sahiptir. Bu araştırmalar ilk defa kızıaklarla başlamış, daha sonra tekerleğin icadıyla devam etmiştir. Sümerlere ait olduğu tespit edilen bir mezardan çıkarılan tekerler, çarkları ve bunun üzerinde eser miktarda don yağı kalıntıları M.Ö. 2500 yıllarında lubrikasyon işlemine büyük önem verildiğini göstermektedir. Gelişmeler ihtiyaçlarla birlikte artmıştır. Beş bin yıl önce Mısırlılar büyük taş kütlelerinin kaydırılması ve araba tekerleklerinin yağlanmasında hayvansal yağlardan faydalanmışlardır.

Romalılar, bilyalı yataklarla ilgili prensipleri uygulamışlardır. Fatih Sultan Mehmet ise İstanbul'un fethinde gemilerin Haliç'e indirilmesinde kullanılan kızaklarda lubrikan olarak zeytinyağı kullanmıştır. Sürtünme üzerine ilk sistematik araştırmayı mühendis ve sanatçı Leonardo da Vinci (1452-1519) yapmıştır. G. Amontons 1699 yılında sürtünme kuvveti ile ilgili bir çalışma yayımlamıştır. 1785 yılında C.A. Coulomb muhtemelen Amontons'un yayınından habersiz olarak benzer bir yayın yapmıştır. Kaymalı yatak üzerine ilk sistematik araştırma sonuçlarını bildiren yayın 1882 yılında A.Morin tarafından yapılmış, bunu R.H. Thurston'un mevcut lubrikanlar üzerindeki araştırması takip etmiştir.

Lubrikasyon ile ilgili akışkan hareketlerinin incelenmesinde en önemli adım 1687'de Newton tarafından atılmıştır. Newton bağıntısı lubrikasyon teorisinin temelini oluşturmaktadır. 1883 yılında N.Petrof bir lubrikannın en önemli özelliğinin viskozitesi olduğunu açıklamıştır. Aynı yıl İngiliz mühendis. B. Tower bir bilimsel dergide, kaymalı yataklarda hareket bağlı olarak taşıyıcı bir film oluştuğunu ifade etmiştir.

Lubrikasyon, iki yüzey arasında kaygan bir film oluşturarak sürtünmeyi azaltan ve yüzeylerden birinin diğeri üzerinde veya her ikisinin de birbiri üzerinde kolaylıkla hareketini sağlayan lubrikan tabaka varlığına denilmektedir.

İki malzeme, birbiri üzerinde kaydığı veya hareket ettiğinde, çalışmaları boyunca yüzeyleri arasında az veya çok temas vardır. Çalışma başladığında, düşük hızlardaki devirlerde veya yüksek yüklü koşullarda sürtünme en yüksek seviyededir. Bu sırada yüzeylerdeki pürüzler, birbirleriyle temas sonucu aşınma tanecikleri şeklinde kopar. Aşınma tanecikleri yüzeyleri tekrar aşındırır, yapışır ve malzemelerin bozulmasına neden olur.

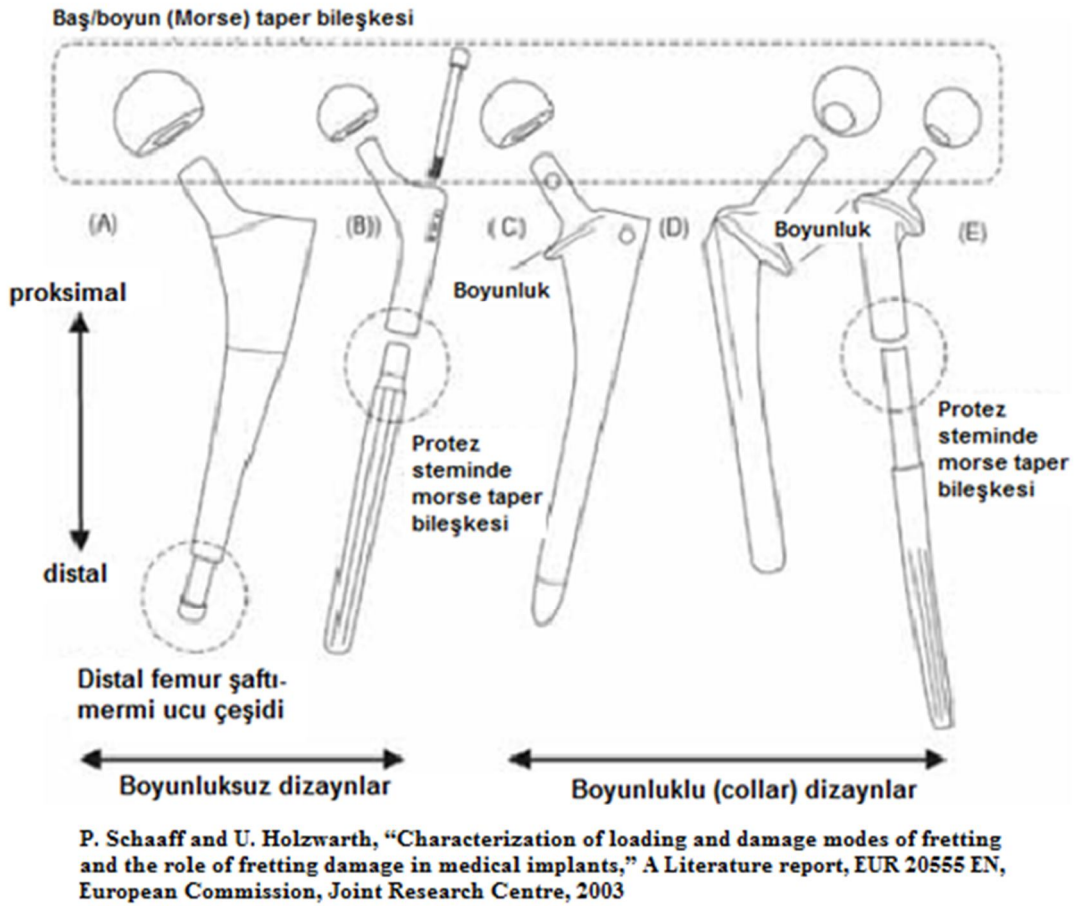
Sürtünme doğrudan doğruya yükle orantılıdır, yüzey alanına bağlı değildir. Sürtünmenin vereceği hasarı yok etmek veya en aza indirmek için koşullara uygun lubrikasyonun olması gerekir.

2.5.2 Biyotriboloji

Biyotriboloji terimi de ilk kez 1973'te biyolojik sistemlerle ilgili triboloji bilimini tanımlamak için Dowson ve Wright tarafından tanımlanmıştır. Konunun en

iyi bilinen örnekleri doğal sinovyal eklem lubrikasyonu ile total eklem replasmanlarının tasarımı, üretimi ve performansı ile ilişkili çok sayıda çalışmalarıdır.

Metal komponentler tüm eklem replasman tiplerinde, hem femoral stemde, hem de asetabular komponent ve arkalıklarda kullanılmaktadır. Konvansiyonel replasmanlarda eklemleşmeye katılmayan kısımların da metal iyon salınımı yaptığı ancak düzeylerinin MOM implantlarla saptananlardan daha düşük olduğu gösterilmiştir¹³⁵.



Şekil 2.14 Çeşitli tipteki protezlerin metal iyon salınımına neden olan komponent bileşmeleri

Yüzeylerin tribolojik çalışmaları, aşınma debris biyolojisi ile birlikte ele alınmalıdır. Çünkü debris, yapay eklem replasmanlarında önemli bir konudur. Aşınma partikülü kaynaklı olumsuz doku reaksiyonları ve osteoliz, uzun dönem kalça protezi başarısını etkileyen en önemli faktör olan gevşemeyi ortaya çıkarır²⁰⁵. Bununla birlikte aşınmayı minimize etmek ya da mümkünse ortadan kaldırmak çok önemlidir. Burada ortaya çıkan biyolojik reaksiyonlar, aşınma partiküllerinin sayısı

ile boyutuna, aşınma hacmine ve dağılımına bağlıdır. MOM yüzeyli kalça implantlarında, POM yüzeylilere göre aşınma hacmi daha düşüktür. Küçük aşınma hacmine rağmen, metal aşınma partiküllerinin sayısı nanometre boyutunda olduğundan çok daha fazladır. Bu yüzden partiküllerde yüzey alanı/hacim oranı yüksektir ve yüzeyden metal iyon salınımı gerçekleşebilir¹⁸⁸. Aşınma partikülüne ek olarak yüzeylerin korozyonu sonucu da metal iyon salınımı gerçekleşebilir. İmplant çapının artması ile yüzeyi de artmaktadır, bu da gelişecek korozyon miktarını arttıracaktır. Ancak çapın artması ile sıvı film lubrikasyon etkinliği artacağından metal iyon salınımında bir dengeden söz edilebilir. Moroni ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada¹¹⁹ YR ve 28mm MOM TKA yapılmış hastalar karşılaştırılmış ve metal iyon düzeylerinde farklılık saptanmamıştır.

Modern MOM implantların lineer aşınma hızları yılda 1-5 μm 'dir. Bu kadar düşük aşınma hızları MOM implantlar için tipiktir, fakat tribolojinin bir kuralı ihlal edilmiştir, yüksek bükülebilirlik özelliği olan yüzeylerin asla kombine edilmemesi gerektiğidir. Aksi takdirde adezyon beklenmektedir. MOM aşınma debrisisi çok küçüktür ve 40-50nm boyutundadır. Daha küçük partikül boyutu belli bir hacimde daha çok sayıda partikül varlığına neden olmaktadır. Yıllık aşınma hızı 2 μm olduğunda, 10^{12} partikül periprostetik alana salınmaktadır. Metal partikülleri, polietilen partiküllerinden daha az biyoaktiftir¹³⁶.

MOM TKA'nde implant aşınması 2 farklı fazdan oluşur, yüksek aşınma görülen yatak oluşturma fazı (running-in) ve kararlılık fazı (steady-state). Yatak oluşturma fazında yüzey pürüzlülüğü azaldığı için aşınma miktarı da gittikçe azalmaktadır. Metal yüzeyler bu fazı kabaca ilk bir milyon döngüde tamamlar. Adım aktivite çalışmalarında, genç hastaların kalçalarının yılda iki milyon döngülük kullanıma maruz kaldığı görülmüştür²⁰⁶. Yatak oluşturma fazı $0,5-2 \times 10^6$ döngüde tamamlanır. Bu dönemdeki aşınma miktarı $<50 \mu\text{m}/\text{yıl}$ 'dır ($8\text{mm}^3/\text{yıl}$). Kararlılık fazında ise aşınma düşük miktardadır ve aşınma hızı sabittir. Bu dönemdeki aşınma miktarı $1-5 \mu\text{m}/\text{yıl}$ 'dır ($<1\text{mm}^3/\text{yıl}$). Aşınmadaki bu azalmanın, MOM yüzeylerin kendilerini parlatma etkisine (self-polishing) sekonder geliştiği gösterilmiştir²⁰⁷. Yatak oluşturma sırasında eklemleşen yüzeylerin temas halindeki bölgelerinin yüzey girinti ve çıkıntıları uzaklaştırılır ve törpülenir. Bu dönemdeki volümetrik aşınma hızı, kararlılık dönemindekenden yaklaşık 5 kat daha büyüktür. Yüzey parlaklığının

daha iyi hale gelmesi ile lubrikan sıvı film daha etkin hale gelir ve aşınmada belirgin düşüş görülür. Simülatör testlerinde MOM TKA'nin uzun dönem aşınma hızlarının çok düşük olduğu gösterilmiştir: 36mm ve 28mm'lik başlarda sırasıyla 0,36 ve 0,45 mm³/10⁶ döngüdür. Bu değerler aynı simülatörde, UHMWPE üzerine zirkonya yüzeyle elde edilen (6,3 mm³/10⁶ döngü) aşınma hızından çok daha düşük değerlerdir ²⁰⁷.

Yüzey parlaklığının (surface finish) kalitesi, komponent sferisitesi, radyal aralık mesafesi, üretim süreci (döküm ve işlenmiş metal), metal karbon içeriği gibi değişik faktörler MOM yüzeylerin aşınmasını etkileyebilmektedir. Aynı aralık mesafesine sahip yüzeylerin tribolojisi, daha büyük çaplı komponentlerin femur başı ve asetabular komponent yüzeyleri arasında daha kalın sıvı film tabakası oluşturduğunu göstermiştir. Daha kalın sıvı film tabakası ile daha az temas sağlanıp daha düşük aşınma elde edilebilir. Fakat bunlar daha çok in vitro çalışmalarda gösterilmiş sonuçlardır. Birkaç çalışmada 28mm MOM TKA'ya göre YR'larında daha yüksek kobalt ve krom düzeyleri saptanmıştır ¹⁰⁶.

Yüksek karbon içerikli (>%0,20 karbon) kobalt-krom-molibden alaşımı minimum aşınma için materyal seçimi açısından iyi bir noktadadır. Yüksek karbon konsantrasyonlu alaşımlar düşük karbonlulardan daha düşük aşınma hızına sahiptir. Yüksek karbonlu alaşımlarda karbon oranı %0,20-0,25 arasında tutulmalıdır ²⁰⁷. Pfister ve arkadaşları (2002, *Procs 7th Congress del'Union des Societes Chirurgicales Suisses*), yüksek rezolüsyonlu ICP-MS kullandıkları bir çalışmada düşük karbon içerikli cihazların kullanımı sonrası hastaların kanında yüksek karbon içerikli cihazlara göre belirgin olarak daha yüksek metal iyon düzeyi miktarı saptamıştır.

Üretim sürecinde, ısıtıl işlem uygulaması karbidlerin tükenmesine ve in vitro olarak daha yüksek aşınma hızlarına ve in vivo daha yüksek osteoliz kaynaklı başarısızlık insidansına yol açmaktadır ⁹⁴. Fisher ve arkadaşları ²⁰⁸ yüzey mühendisliği örtülerinin, aşınma hacminde, metal debris konsantrasyonunda ve salınan metal iyonlarında azalmayı sağlama potansiyellerini araştırmıştır. Standart MOM eklemeleşme çiftlerine kıyasla, kalın (8-12µm) krom nitrit (CrN) ve krom-karbon nitrit (CrCN) örtüler 22 kat daha düşük aşınma hızları sağlamıştır. Ayrıca CrN aşınma partiküllerinin, standart MOM yüzeylerin partiküllerinden makrofaj ve

fibroblast hücre kültürlerinde daha az sitotoksik olduğu gösterilmiştir²⁰⁹. Bu yüzey mühendisliği örtülerinin sağladığı daha düşük metal iyon düzeyleri, daha az aşınma hacmi ve daha az sitotoksikite bu teknolojinin potansiyel klinik kullanımına dikkat çekmektedir²¹⁰. Fakat bu örtülerin dayanıklılığına yönelik endişeler mevcuttur²¹¹.

2.5.2.1 Yüzey pürüzlülüğü

Tüm yüzeyler mikroskopik düzeyde pürüzlüdür. En düzgün yüzey mikada sağlanabilmiştir, bunda da düzensizlikler 20Å kadardır. Kuartz kristalindeki düzensizlikler 100Å civarındadır. Yapay eklemlerdeki en düzgün yüzey genelde seramiklerde bulunur, düzensizlikler yaklaşık 0,005µm düzeyindedir; metalik eklemler yüzeylerinde ise 0,01µm düzeyindedir.

Üretim işlemi	R _a (µm)
Kum (Sand) döküm	12,5–25
Biçme (Sawing)	3,2–25
Metal dövme (Forging)	3,2–12,5
Drilleme	1,6–6,3
Çevirme (Turning)	0,4–6,3
Pres döküm (Diecasting)	0,8–1,6
Öğütme-kaba (Grinding)	0,4–1,6
Öğütme-ince	0,1–0,4
Parlatma (Polishing)	0,05–0,4
Süper-parlatma	0,025–0,2
Süper-cilalama (Finishing)	0,005–0,01

Tablo 2.2 Ortopedik implantlarda kullanılan çeşitli üretim tekniklerinden sağlanan yüzeylerin R_a değerleri

Yüzey pürüzlülüğünü tanımlamak için en çok kullanılan parametre, “R_a” olarak simgelenen aritmetik ortalama deviasyonudur.

Komponentler	R _a (µm)
Vites kutularında dönen yüzeyler	0,05–0,3
Motorlardaki vitesler	0,25–1
Eklem kıkırdağı	1–6
Endoprotezler (metal)	0,005–0,025
Endoprotezler (plastik)	0,1–2,5

Tablo 2.3 Mühendislik ve biyomühendislik uygulamalarındaki yüzeylerin R_a değerlerinin karşılaştırması

Kalça eklem protezlerinde kullanılan farklı yüzeylerin R_a değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Kompozit yüzeylerde pürüzlülük $R_a = \sqrt{(R_{a_Head})^2 + (R_{a_Cup})^2}$ formülüyle ifade edilir.

Yüzeyler	Femoral baş	R _a (µm)	Asetabular kap	R _a (µm)	Kompozit R _a (µm)
POM	Kobalt krom	0,01–0,025	UHMWPE	0,1–2,5	0,1–2,5
MOM	Kobalt krom	0,005–0,025	Kobalt krom	0,005–0,025	0,0071–0,035
COC	Alümina	0,005–0,01	Alümina	0,005–0,01	0,0071–0,014

Tablo 2.4 Kalça artroplastisinde farklı yüzey seçeneklerinin R_a değerleri ile kompozit R_a değerleri

2.5.2.2 Sürtünme

Sürtünme, basitçe harekete karşı gelişen direnç olarak tanımlanabilir. Sürtünme iki yüzey ya da ortam birbiri ile temas halindeyken ortaya çıkar. İlk kez Leonardo da Vinci tarafından çalışılmıştır. Kuru yüzeyde sürtünmenin 3 kuralı vardır:

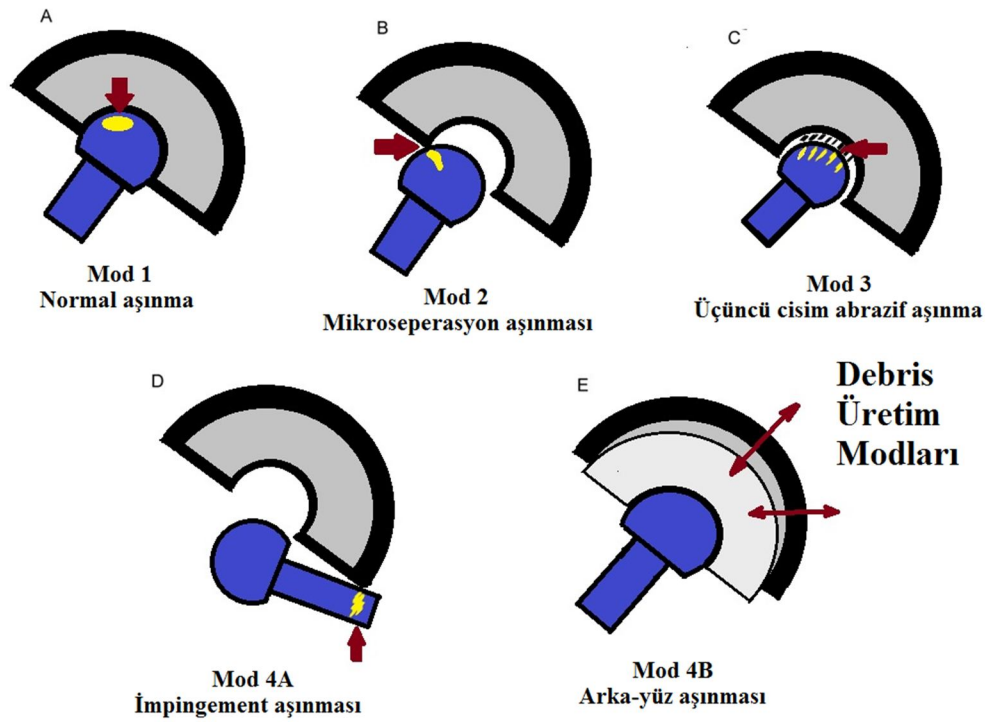
1. Sürtünme kuvveti (F) uygulanan yük (W) ile doğru orantılıdır
2. Sürtünme kuvveti temas eden alan miktarından bağımsızdır
3. Sürtünmenin kinetik kuvveti kayma hızından (V) bağımsızdır

İlk iki kanun Amontons'a atfedilir; kendisi 1699'da sürtünmeye, bir yüzeyin pürüzlülüğünü diğer yüzeyin pürüzlülüğü üzerinde hareket ettirirken veya diğer yüzeyi deforme ederken ya da aşındırırken yapılan iş tanımlamasını getirmiştir. Sürtünmenin ilk kanunundan yola çıkarak sürtünme katsayısı kavramı (μ) tanımlanmıştır. Buna göre,

$$\mu = \frac{F}{W} \text{ or } F = \mu W.$$

Kuvvet, yüzeye uygulanan yük ve sürtünme katsayısı ile orantılıdır ancak sürtünen yüzey alanı ile ilişkili değildir.

Sürtünmenin üçüncü kuralı genelde Coulomb'a (1785) atfedilir. Yüzey hızlandırıldığında sürtünme katsayısı, sabit hareket sırasındaki katsayısına ya eşittir ya da daha düşüktür. Yani iki tipte sürtünme katsayısı vardır; statik ve dinamik. Kayma hareketini başlatmak (statik), hareketi devam ettirmekten (dinamik) daha fazla kuvvet gerektirir. Dinamik ile statikte uygulananın %70'i kadar bir kuvvet uygulanır. Hız pateni yapanlar belirli bir hıza ulaşıncaya kadar bir efor harcarlar, sonrasında ulaştıkları hızı korumada bundan daha az bir efor harcarlar.



Şekil 2.15 Temas bölgelerinde aşınma debris üretim tipleri

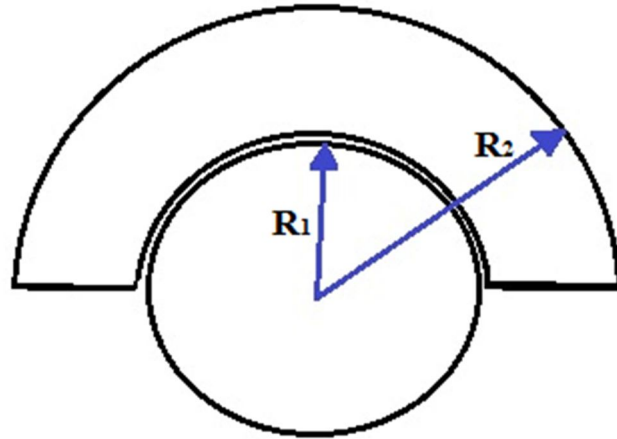
Temas eden alan sürtünme kuvvetini belirler. Çoğu yüzeyler için gerçek temas alanı görünen alandan daha küçüktür, yaklaşık %1'dir. Bunun nedeni mikroskopik düzeydeki yüzey düzensizlikleridir, sadece yüzeydeki küçük çıkıntılar birbirleri ile temas eder. Bu da temas noktalarındaki kuvveti belirgin olarak artırır ve iki yüzeyin bağlanmasına neden olur. Kayma hareketini başlatmak için öncelikle bu

bağların kırılması gerekmektedir, hareketi başlatmanın hareketi devam ettirmeye göre daha fazla kuvvet gerektirmesinin nedeni olabilir.

Materyal kombinasyonu	Sürtünme katsayısı
Çelik üzeri çelik	0,6–0,8
Çelik üzeri polietilen	0,3
Polietilen üzeri polietilen	0,2–0,4
Teflon üzeri teflon	0,04–0,2
Çelik üzeri teflon	0,04–0,2

Tablo 2.5 Kuru temasta materyallerin sürtünme katsayıları [7- 18]

Sürtünme katsayısı, özellikle biyolojik lubrikanların varlığında, belirgin olarak eklemleşen yüzeyin doğasına bağlıdır. Sir John Charnley tarafından tasarlanan ilk kalça protezlerinde uygun sürtünme özellikleri olan materyaller kullanılmıştır. Bunlardan biri de düşük sürtünme katsayısı olan teflondur. Bu yüzey, aşınmaya bağlı olarak çok çabuk başarısızlık göstermiştir. İlk kullanılan MOM yüzeyli implantların büyük çoğunluğu da, ekvatoryal temas ve sonucunda gelişen aşırı sürtünme ve sürtünmeye bağlı tork nedeniyle başarısızlığa uğramıştır. Sürtünme, yüklerin eklemleşen yüzeylerden sabit ara yüzlere transferine neden olur. Fiksasyon ara yüzüne iletilen stresleri en aza indirebilmek için eklemleşen yüzeyler arasında düşük sürtünme olması tercih edilir.



Şekil 2.16 Kalça implantının şematik çizimi. Femur başı yarıçapı (R_1) ve kapın dış kenarının yarıçapı (R_2)

Kuvvet/moment dengesinden, asetabular kapın dışı ile çimento ya da kemik (çimentosuz) arası sürtünme kuvveti (S) formülü şu şekildedir;

$$S = \frac{\mu WR_1}{R_2}$$

Bu formülde R_1 femur başının yarıçapı iken R_2 ise asetabular kapın dış kenarının yarıçapıdır. Ara yüzde başarısızlık riskini azaltmak için bu bölgeye ulaşan stresleri azaltmak önemlidir. Bunu başarmak için yüzeyler arasında sürtünme katsayısının azaltılmasının yanında femur başı yarıçapının da azaltılması gerekir. Bu özellikler Sir John Charnley'in belirttiği "düşük sürtünme artroplastisi" temel prensipleridir.

Sürtünme torku (T), birimsiz bir parametre olan sürtünme faktörünü (f) hesaplamak için kullanılır,

$$f = \frac{T}{R_1 W}$$

Sürtünme faktörü sayesinde materyal kombinasyonu, implant boyut ve tasarımı, lubrikan, yük ve hareket profilleri gibi farklı değişkenlerin etkileri karşılaştırılabilir. Bu parametrelerin bazıları Sommerfield sayısına (z) kolayca kombine edilebilir;

$$z = \frac{\eta u R_1}{W}$$

Buradaki η , lubrikanın vizkozitesidir ve u da sürtünen yüzeylerin sürüklenme hızı olarak tanımlanabilir. Değişik lubrikasyon modelleri ile ilişkili tipik sürtünme faktörleri tabloda görülmektedir.

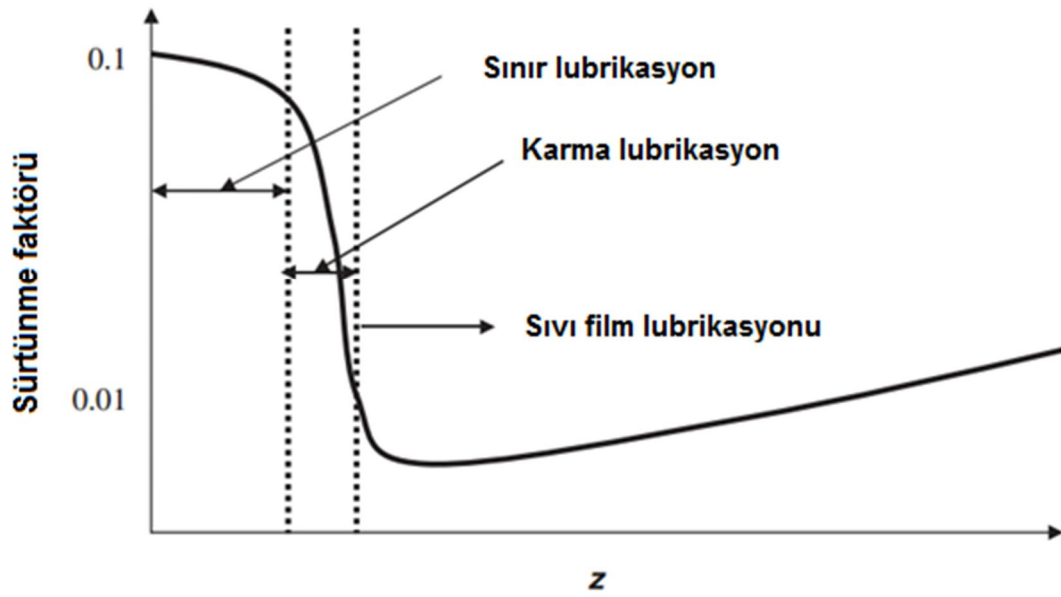
Yüzeyler	Sürtünme faktörü
POM	0,06–0,08
POC	0,06–0,08
MOM	0,22–0,27
COC	0,002–0,07
COM	0,002–0,07

Tablo 2.6 Kalça protezinde farklı eklem yüzeylerinin sürtünme faktörleri (sıgır serumu varlığında)

Lubrikasyon modelleri	Sürtünme faktörü
Sınır (Boundary) lubrikasyon	0,1–0,7
Karma lubrikasyon	0,01–0,1
Sıvı-film lubrikasyon	0,001–0,01

Tablo 2.7 Kalça protezlerinde bovin (sığır) serumu varlığında farklı yüzeylerin sürtünme faktörleri

Sürtünme faktörünün Sommerfeld sayısına göre değişkenliği şekilde görüldüğü gibi lubrikasyon modelini belirler.



Şekil 2.17 Sürtünme faktörleri ve ilişkili lubrikasyon rejimleri

Grafikteki bu çizgiye Stribeck eğrisi denir, aynı isimli Alman mühendisin (1920ler) adı verilmiştir. Artan Sommerfeld sayısına karşın sabit sürtünme faktörü sınır lubrikasyonu gösterir. Artan Sommerfeld sayısı ile beraber azalan sürtünme faktörü karma lubrikasyonu belirtir. Sürtünme faktörü ile Sommerfeld sayısı beraber artıyorsa ortamda sıvı film lubrikasyonu mevcuttur.

2.5.2.3 Lubrikasyon

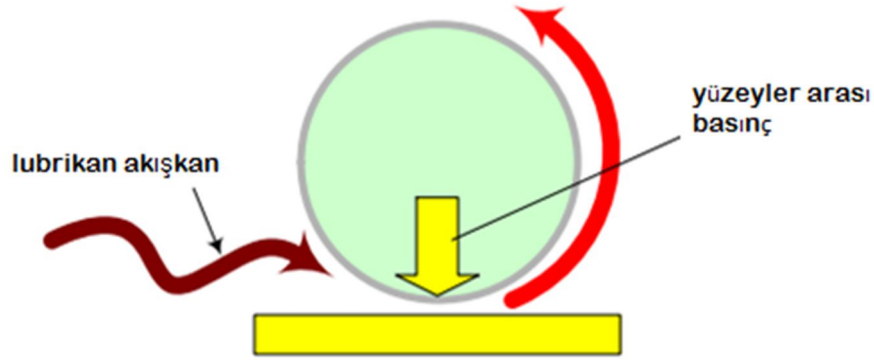
Lubrikasyon (yağlama), sürtünme ve aşınmayı kontrol altına alabilmek için yük taşıyan yüzeyler arasında lubrikan madde konulması ile sağlanır. İnsan vücudunda ve yapay eklemlerde iki yüzey, lubrikasyon olmadan asla eklemleşmez. Lubrikasyon

sayesinde eklem yüzeyleri arasında sürtünmeden kaynaklanan tork belirgin ölçüde azalır. Mühendislikte, 4 temel tip lubrikasyon modeli vardır:

2.5.2.3.1 Sıvı (Hidrodinamik) Lubrikasyon

Birbiri üzerinde hareket eden iki yüzey, lubrikan film tabakasıyla birbirlerinden ayrılmış haldedirler. Bu rejimde lubrikan film herbir yüzeye tam temastadır ve yüzeylerin hareketiyle aynı yönde ve aynı hızla hareket eder.

Lubrikanın viskozitesi ve aktarma basıncı ile malzemenin dönme hızı ve ağırlığı hidrokinamik lubrikasyonu etkileyen faktörlerdir. Hızın veya viskozitenin artması sıvı film kalınlığının artmasına, yükün artması da sıvı filminin incelmeye neden olur.



Şekil 2.18 Hidrokinamik lubrikasyon

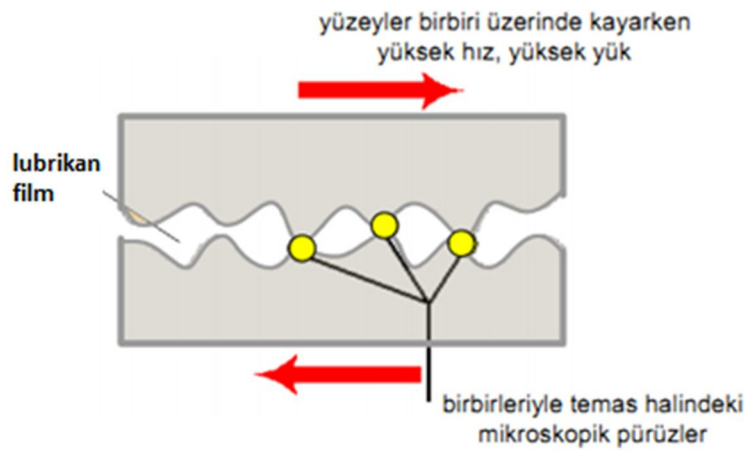
İki yüzey arasında temasla beraber aralarında bağlanma gerçekleşiyorsa sürtünme oluşur. Sıvı film lubrikasyonu yüzeyleri birbirinden ayırır ve sürtünmeyi azaltır. Yani aşınmayı en aza indirmek için ideal model sıvı film lubrikasyonudur. Fakat sıvı film lubrikasyonu olsa dahi ara ara bu tabakadaki kırılmalar nedeniyle aşınma tamamen yok edilemez. Genelde bu durum harekete başlarken ve dururken ortaya çıkar. Erozyon ve yorgunluk gibi faktörlere bağlı olarak, direk yüzey temasları olmadan da aşınma oluşabilir. Bazı Judet ve McKee-Farrar protezlerinde lubrikasyon eksikliğine bağlı yüksek sürtünme ve duyulabilir ses ortaya çıkmıştır.

2.5.2.3.2 Sınır Lubrikasyon

Yükün ve hızın fazlalığı, veya lubrikan akışkanın özelliklerindeki herhangi bir değişiklik iki tabaka arasındaki filmin çok incelmeye sebep olur ve film bazı

noktalardan koparak yüzeyler üzerindeki çok küçük, mikroskobik çıkıntılar birbirleriyle temas ederler. Böyle koşullarda sürtünmeyi azaltmak ve aşınmaya karşı koruyuculuk sıvı filmi tarafından sağlanamaz.

Sınır lubrikasyonu, sıvı tabakanın birkaç molekül kalınlığında olduğu ve yüzey çıkıntılarının birbiri ile temasta olduğu durumlarda ortaya çıkar. İdeal değildir ve pürüzlü eklem yüzeylerinde ortaya çıkar veya üçüncü cisim oluşumu ya da protein depolanması sonucu oluşabilir. Eklem yüzleri arasında üretim toleransları daha iyi hale getirilebilmiştir. Protezin uzun süre vücutta bulunması ile sınır lubrikasyon gelişebilir.



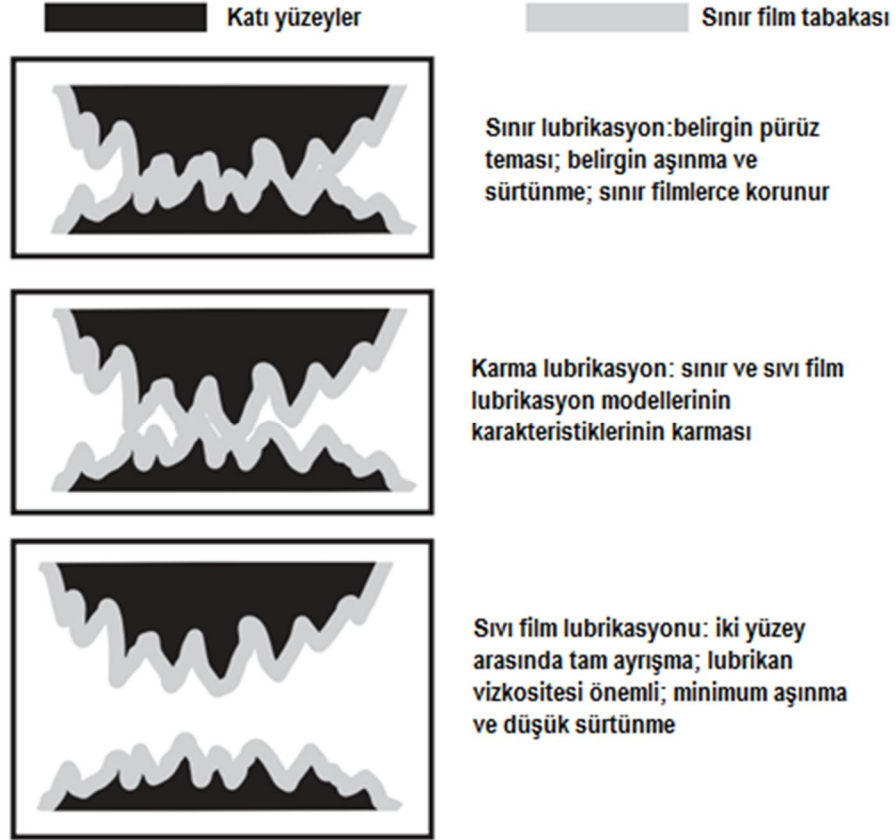
Şekil 2.19 Sınır lubrikasyon

2.5.2.3.3 Karma Lubrikasyon

Sıvı (hidrodinamik) ve sınır lubrikasyon bir arada bulunması karışık film lubrikasyonudur. Bu tip lubrikasyonda yüzeyler arasında pürüzlerin teması yoktur veya çok nadirdir.

MOM TKA implantları, yükün bir kısmının elastohidrodinamik filmlerle taşındığı karma lubrikasyon modelinde çalışabilmektedir. Doğru tribolojik tasarım ile çok düşük kararlılık fazı aşınma oranları sağlanabilmektedir. En etkin elastohidrodinamik film oluşumunu sağlamak için en geniş olası baş çapları ve en düşük aralık mesafesi gerekmektedir. Bu gerekler iyi yüzey parlaklığı, yuvarlaklığı, polar temas ve kapın yapısal minimal elastik deformasyonu ile ilişkilidir. Şimdiki üretim teknikleri ile 5-15nm'lik yüzey pürüzlülüğü sağlanabilmektedir. Bunun sonucunda yuvarlaklık ve yüzey parlaklığı geliştirilmiştir. Çiziklerden ziyade

girintilerin veya deliklerin (keskin yerine düz kenarların bulunması) bulunması lubrikasyon ve ıslanabilirlik özelliklerini olumlu etkiler²⁰⁷.

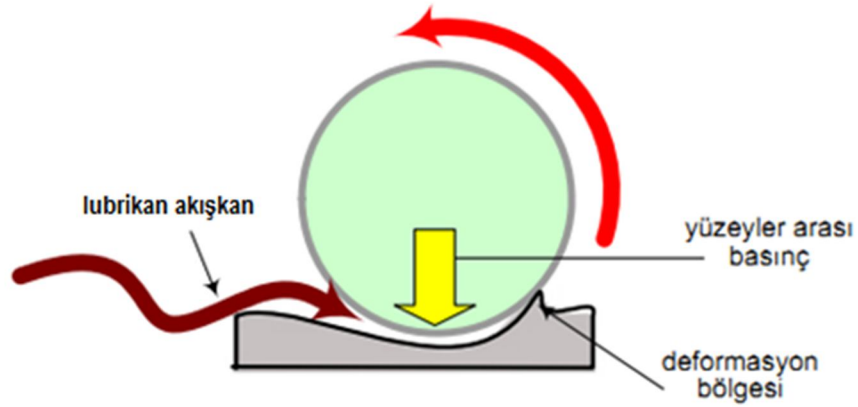


Şekil 2.20 Lubrikasyon modelleri ve özellikleri

2.5.2.3.4 Elastohidrodinamik Lubrikasyon

Lubrikan üzerindeki yük veya basıncın sıvı filme, üzerinde bulunduğu yüzeydekenden daha fazla kayma gerilimi uygulaması durumunda sıvı filmi kopar ve yüzeyler birbiriyle temas ederek deforme olurlar.

Elastohidrodinamik (EHD) lubrikasyon; temas noktalarında oluşan yüksek basınçlar sebebiyle, elastik deformasyon ve sıvı film tabakası viskozitesinde önemli artışların meydana geldiği, bir sıvı film lubrikasyonudur. Kaneta (1992)'nin, global yaklaşım tarzında verdiği sonuçlardan şu paragraf dikkate değerdir: "Film kalınlığı üzerinde daha hızlı hareket eden yüzeyin etkisi hakimdir. Yani, daha hızlı hareket eden yüzey diğer yüzeye göre çok daha pürüzlü ise nominal film kalınlığında bir azalma, eğer daha az pürüzlü ise film kalınlığında bir artış söz konusudur".



Şekil 2.21 Elastohidrodinamik lubrikasyon

Doğal eklemler uyumludur (conforming), dolayısıyla hidrodinamik lubrikasyon gelişir. Yapay eklemlerde elastik deformasyon da geliştiğinden elastohidrodinamik lubrikasyon görülür.

Lubrikasyon sıvısının kalınlığını belirlemede birkaç faktör önemlidir;

- Vizkozite
- Kayma hızı (sıvının aralıklara/boşluklara ilerlediği hızı)
- Uygulanan stres

Sommerfield sayısı (z) olarak belirtilir ve değeri ne kadar yüksek olursa, lubrikasyon sıvı tabakası o kadar kalın olur.

$$\text{Sommerfield sayısı} \propto \frac{\text{Sıvı viskozitesi} \times \text{sürüklenme hızı}}{\text{Uygulanmış stres}}$$

Materyallerin ıslanabilirliğinin (wettability) de sıvı lubrikasyonunda rolü vardır. Bu durum implantın hidrofobik ya da hidrofilikliğini tanımlar. Şimdiki yüzeylerde en ıslanabilir olanı seramiklerdir.

Yük taşıyan eklemlerde yürüme sırasında iki çeşit daha lubrikasyon oluşur, sızma (weeping) ve sıkıştırma (squeeze film). İlkinde hyalin kıkırdaktaki sıvı yük verme sırasında eklem aralığındaki sıvı tabakaya katılır ve bu da yüzeylerin ayrı durmasına yardım eder. İkincisinde yürümenin salınım fazında bacak kaldırıldığında ekleme binen yük azalır ve sıvı eklem yüzeyleri arasındaki boşluğa geri emilir, sonra da sıvı hyalin kıkırdağa geri döner.

Eklemlenmiş yüzeylerde sürtünmeyi ve aşınmayı minimize etmek için yapay eklemlerdeki lubrikasyon mekanizmasını belirlemek ve anlamak önemlidir. Deneysel

ve teorik olarak lubrikasyon modelleri belirlenebilir. Deneysel olarak sürtünme ölçümleri Stribeck eğrisi oluşturularak değerlendirilebilir ya da eklemleşen iki yüzey arasındaki ayrışmayı ölçen basit bir rezistans tekniği ile değerlendirilebilir. İkinci teknik özellikle iletken MOM yüzeyler için kullanışlıdır. İletken olmayan UHMWPE ve seramik eklemleşen yüzeyler için iletken bir örtü gerekmektedir. Teorik öngöründe, değerlendirme λ oranı temel alınarak yapılır. Bu oran şu şekilde hesaplanır ,

$$\lambda = \frac{h_{min}}{R_a} = \frac{h_{min}}{\left[(R_{a_Head})^2 + (R_{a_Cup})^2 \right]^{1/2}}$$

Film kalınlığının yüzey pürüzlülüğüne oranı olarak da bilinen lambda (λ) oranı, aşınmanın önemli bir prediktörüdür. İn vitro çalışmalarda λ oranı >3 olduğunda sıvı film lubrikasyonu hakimken, oran <1 olduğunda sınır lubrikasyonu hakimdir. λ oranının prediktif önemi MOM TKA'nın aşınma davranışını değerlendirmede raporlanmıştır. Affatato ve arkadaşlarının yaptığı in vitro bir çalışmada ²¹², 36mm çaplı femoral başlar karma lubrikasyon modeli ile çalışırken ($\lambda > 1$), 28mm çaplı başlar sınır lubrikasyonu modeli ile çalışma ($\lambda < 1$) eğilimindedir, bu eğilim aşınmaya bağlı daha büyük hacim kaybına neden olur. Ayrıca 32mm'lik başlarla λ oranı 1 değeri civarında değişmektedir ($0,95 < \lambda < 1,16$), bu da karma lubrikasyon modelinin bu başlarda görülebileme ihtimalini gösterir.

Sıvı film lubrikasyon potansiyelinin teorik değerlendirmesinde en önemli noktalar yüzey pürüzlülüğünün (R_a) tam ölçümü ve eklemleşme aralığındaki film kalınlığının (h_{min}) doğru bir şekilde tahmin edilmesidir.

$$\frac{h_{min}}{R} = 2.8 \left(\frac{\eta U}{E' R} \right)^{0.65} \left(\frac{W}{E' R^2} \right)^{-0.21}$$

Denklemdaki ekivelan yarıçap (R), femur başı çapına (d) ve femur başı ile kap arasındaki yarıçap aralık mesafesine (clearance, c_d) bağlıdır. Aşağıdaki denklem ile hesaplanır,

$$R = \frac{d(d + c_d)}{2c_d} = \frac{d}{2} \left(1 + \frac{d}{c_d} \right)$$

Sürüklenme hızı (u) da femur başının açısal hızı (ω) kullanılarak hesaplanır,

$$u = \frac{\omega d}{4}$$

Dowson ve arkadaşları ⁷⁶, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan 5 farklı laboratuvaradan aşınma sonuçlarını analiz etti. MOM TKA'da baş boyutu arttıkça ve aralık mesafesi daraldıkça karma lubrikasyon performansının daha iyi olduğuna dair kuvvetli kanıtlar bulmuştur. En küçük uygulanabilir aralık mesafesiyle büyük çaplı başlar daha az yatak oluşturma ve kararlılık fazı aşınması sağlamıştır.

Ekivelan elastik modülünün (E') hesaplandığı denklem de şu şekildedir (elastik modülüs (E) ve Poisson oranı (ν) kullanılır),

$$E' = 2 / \left[\frac{1 - \nu_{Head}^2}{E_{Head}} + \frac{1 - \nu_{Cup}^2}{E_{Cup}} \right],$$

Kobalt-krom alaşımından yapılan femur başının elastik modülüsü 210GPa ve Poisson oranı 0,3'tür. Konvansiyonel UHMWPE'nin elastik modülüsü 1400MPa ve Poisson oranı 0,3'tür. Tipik femur başının çapı (d) 28mm, çap aralık mesafesi de (cd) 0,2mm olarak kabul edildiğinde ve kalçanın fleksiyon/ekstansiyon arkında vertikal yüklenme 2500N ve açısal hızı 1,5rad/sn, periprotetik sinovyal sıvının vizkozitesi 0,0025Pas kabul edilirse, denklemler yoluyla ekivelan radius 1,974m, sürüklenme hızı 0,0105m/sn ve ekivelan elastik modülüs 3309MPa olarak ölçülür. Minimum film kalınlığı da bu değerler kullanılarak denklemden $h_{min}=0,062 \mu\text{m}$ olarak saptanır. Kompozit yüzey pürüzlülüğü POM kombinasyonu için 0,1-2,5 μm 'dir. Buradan da λ oranı <1 (0,025-0,62) olarak hesaplanır. Bu değer, sınır lubrikasyonun mevcut olduğunu gösterir. Lubrikasyon modelini anlamak aşınmayı değerlendirmede önemlidir.

Önceki örnekteki gibi protez yüzeylerinin lubrikasyon modelleri denklemler kullanılarak hesaplanabilir. Kullanılan tipik kalça implantlarının lambda oranları aşağıdaki tablolarda hesaplanmıştır.

Giriş parametreleri	
Femur baş çapı	28mm
Çap aralık mesafesi	0,06mm
Elastik modülüs (Co–Cr)	210GPa
Poisson oranı (Co–Cr)	0,3
Yük	2,5kN
Açısal hız	1,5 rad/sn
Vizkozite	0,0025Pas
Kompozit R_a	0,014mm
Hesaplama	
Ekivelan yarıçap	6,55M
Sürüklenme hızı	0,0105m/sn
Ekivelan elastik modülüs	230GPa
Minimum film kalınlığı	0,024 μ m
λ oranı	1,7
Lubrikasyon modeli	Karma lubrikasyon

Tablo 2.8 MOM kalça protezinde λ oranı ve lubrikasyon modeli belirlenmesi

Giriş parametreleri	
Femur baş çapı	28mm
Çap aralık mesafesi	0,08mm
Elastik modülüs (Alümina)	380GPa
Poisson oranı (Alümina)	0,3
Yük	2,5kN
Açısal hız	1,5 rad/sn
Vizkozite	0,0025Pas
Kompozit R_a	0,007mm
Hesaplama	
Ekivelan yarıçap	4,914M
Sürüklenme hızı	0,0105m/sn

Ekivelan elastik modülüs	418GPa
Minimum film kalınlığı	0,015 μ m
λ oranı	2,12
Lubrikasyon modeli	Karma lubrikasyon

Tablo 2.9 COC kalça protezinde λ oranı ve lubrikasyon modeli belirlenmesi

Yukarıdaki tablolardan görüldüğü gibi COC protez ile eklemeleşen yüzey daha düzgün olduğundan daha uygun lubrikasyon elde edilir. Yeni üretim teknikleri ile üretilen metal eklemeleşme yüzeyleri ile benzer standart elde edilebilmektedir.

Femur başı çapı (d) ve çap aralık mesafesi (cd) gibi tasarım parametreleri özellikle MOM yüzeylerde önemlidir. Sıvı film lubrikasyonunu daha iyi hale getirmek için femur başı çapını arttırmak ve çap aralık mesafesini (clearance) düşürmek gerekir, böylelikle ekivelan yarıçap (R) artar. Femur başı çapındaki artış aynı zamanda sürüklenme hızını arttırır. MOM YR protezlerinde büyük başın bu konudaki önemi gösterilmiştir. Tahmini lubrikan film kalınlığı 28mm'lik total kalça implantı ve 50mm'lik YR implantı için aşağıdaki tabloda karşılaştırılmıştır.

Parametreler	Total kalça protezi	YR protezi
Çap (mm)	28	50
Çap aralık mesafesi (μ m)	60	100
Yük (N)	2500	2500
Açısal hız (rad/sn)	1,5	1,5
Vizkosite (Pas)	0,0025	0,0025
Ekivelan çap (m)	13,1	25,1 (%100 \uparrow)
Sürüklenme hızı (mm/sn)	10,5	18,75 (%80 \uparrow)
Film kalınlığı (μ m)	0,024	0,058 (%142 \uparrow)

Tablo 2.10 Total kalça protezi ile YR protezi film kalınlıklarının karşılaştırması (benzer MOM yüzeyler)



Şekil 2.22 Aralık mesafesine göre temas çeşitleri. En uygun aşınma karakteristikleri mid-polar temasta görülür.

Büyük çaplı başı olan MOM YR protezlerinde çap aralık mesafesinin önemli bir rolü vardır. Çap aralık mesafesinde artış ekivelan yarıçapta azalmaya ve tahmini lubrikan film kalınlığında azalmaya yol açabilir, bu durum özellikle büyük başlı yüzeylerde önemlidir. Film kalınlığında azalma olursa lubrikasyon modeli sınır lubrikasyona değişir; bu yüzden büyük çaplı femur başı ile ilişkili artan kayma mesafesinin olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Bununla ilişkili tablo aşağıdadır.

Parametreler	YR protezi	YR protezi
Çap (mm)	50	50
Çap aralık mesafesi (μm)	100	300
Yük (N)	2500	2500
Açısal hız (rad/sn)	1,5	1,5
Vizkozite (Pas)	0,0025	0,0025
Ekivelan çap (m)	25,1	8,38 (70% ↓)
Sürüklenme hızı (mm/sn)	18,75	18,75 (0%)
Film kalınlığı (μm)	0,058	0,025 (57%↓)

Tablo 2.11 MOM YR protezlerinde aralık mesafesinin lubrikan film kalınlığı üzerine etkisi

2.5.2.4 Aşınma

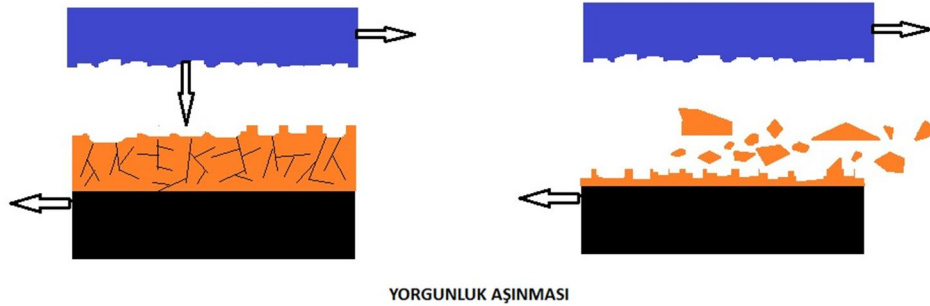
Aşınma, temas halindeki iki yüzey arasındaki hareket sonucu oluşan, ana parçanın yüzeyinden progresif madde kaybına denir. POM protezlerde olduğu gibi iki materyalden daha yumuşak olanı daha çabuk aşınır ve debris partikülleri açığa çıkar. Aşınmanın önemi sadece azalmış fonksiyon ve komponent revizyonunun maliyeti değildir, aynı zamanda aşınma ürünlerinin yan etkileri de önemlidir. Örneğin aşınma partiküllerinin olumsuz doku reaksiyonları, osteoliz ve gevşemeye yol açtığı bilinmektedir. Aşınma çalışmaları hem hacme hem de partiküllere odaklanmalıdır.

MOM yüzeylerin aşınma performansı elastohidrodinamik lubrikasyona bağlıdır. Elastohidrodinamik lubrikasyon teorisi, yüzeylerin lubrikasyonunu makro ve mikrojeometri, sürüklenme hızı, yüzey materyal özellikleri, lubrikanın özellikleri ve yüklenme durumlarının birlikte işleyişine bağlar. Bu özelliklerin analizi sonucu önceki çalışmalarda daha büyük çapların ve daha küçük aralık mesafesinin uygun lubrikasyon ile sonuçlanacağı belirlenmiştir. Yüzey geometrisindeki değişikliklerin yatak oluşturma süreci için kritik olduğu ve düşük kararlılık fazı aşınması sağladığına inanılmaktadır^{213,214}. Aşınma oluştuğunda, aşınma skarında yüzeylerin uyumunun arttığı bir alan gelişmektedir, bu da temas basınçlarını azaltmakta ve lubrikasyonu daha iyi hale getirmektedir. Uyumun arttığı bu alanın, düşük kararlılık fazı aşınması sağlamada önemli olduğuna inanılır.

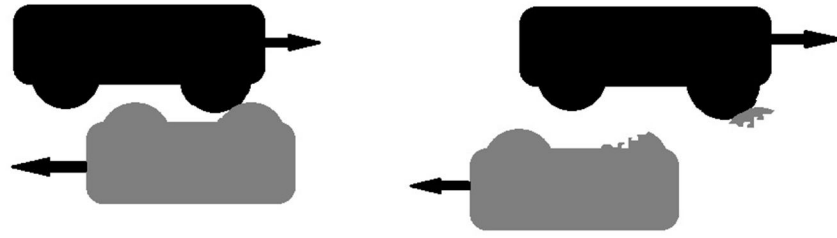
Aşınma 6 tipte tanımlanmıştır:

1. Abrasif: Daha sert yüzeydeki çıkıntılı ve pürüzlerin, daha yumuşak yüzeye zarar vermesi sonucu oluşur. Debris varlığında daha da hızlanır. Modern tekniklerle bu süreç azaltılabilir.
2. Adezif: Hareket başlatılmak için yüzeyler arasındaki bağların kırılması gerekmektedir. Eğer bağlar en zayıf nokta ise kırılırlar. Bazen materyalin bir bölümü bağlardan daha zayıf olur, dolayısıyla materyalden fragman kırılır. Göreceli hareket sırasında bir yüzeyden diğerine bu fragmanın transferi (katı-faz kaynağı) gelişir. Sonrasında bağ daha kuvvetli oldukça fragmanlar ayrılmaya devam eder. Buna üçüncü cisim aşınması da denir.

3. Yorgunluk (fatigue): Materyalde döngüsel stres değişkenlerinin ve tekrarlı yüklenmeler sonucu olarak gelişir. Belirgin temasın olduğu bölgelerin komşuluğunda çatlaklar görülür. Daha da ilerler ise delaminasyon gelişir. Aynı materyalde komşu alanlar arasında yüklenme farkına neden olarak yorgunluk yetmezliği ortaya çıkar.
4. Erozif: Katı partikülleri içeren sıvının göreceli hareket sırasındaki teması sonucu katı yüzeyden materyal kaybı olarak tanımlanır. Sıkışma (impingement) ve abrazif erozyon olarak ikiye ayrılabilir. Katı partikül yoksa bile erozyon oluşabilir (yağmur erozyonu ve kavitasyon gibi).
5. Sürtme (fretting): Ara yüzlerde küçük hareketler sonucu gelişen yüksek yüklenmelere bağlı gelişir. Daha çok modüler bağlantılarda görülür. Küçük miktarda debris oluşur, fakat hareketler küçük olduğu için debris ortamdan uzaklaşmaz, birikir ve aşınmayı artırır.
6. Korozif: Baskın çevre ile gelişen kimyasal ve elektrokimyasal reaksiyonların olduğu süreç (oksidatif aşınma gibi). Mekanik aşınma mekanizmaları ile sinerji içinde gelişir. Yüzeylerin oksidasyonu, yüzeyleri daha kırılğan hale getirir, bu da mekanik aşınmanın ilerlemesini sağlar. Aşınma derinleştikçe daha iç kısımdaki bölgeler de okside olur.



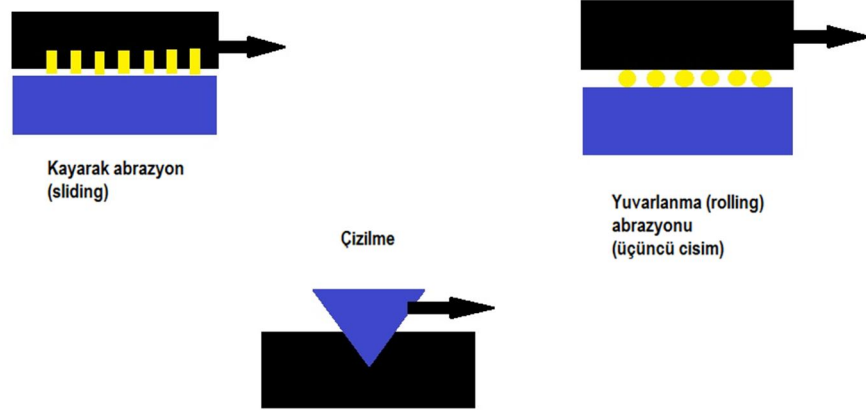
Şekil 2.23 Yorgunluk aşınması



ADEZİF AŞINMA

Şekil 2.24 Adezif aşınma

İlk beş aşınma şekli mekanik iken, altıncı aşınma modu kimyasaldır. Bu aşınma tipleri sırayla ya da aynı anda gelişebilir. Adezif aşınma sırasında ortaya çıkan aşınma partikülleri, üçüncü cisim olarak davranabilir ve abrazyif aşınmaya neden olabilir. Polimerik eklemleşme yüzeylerinde adezif, abrazyif ve yorgunluk aşınmalarının hepsi birden genel aşınmaya neden olabilir. Yapay eklemler için tanımlanan diğer bazı aşınma terimleri de yukarıdaki mekanizmalarla ilişki olabilir.



Şekil 2.25 Abrazyif aşınma tipleri

Çukurlaşma (pitting), çizilme (scratching), basamaklanma (burnishing) ve delaminasyonun hepsi total kondiler diz protezlerinde tanımlanmıştır. Çukurlaşma (pitting) ve delaminasyon da yorgunluk aşınmasının özgün formlarındandır. Basamaklanma ve çizilme de abrazyif aşınmanın farklı derecelerindedir. Aşınma mekanizmasının anlaşılması, aşınmayı azaltacak uygun stratejilerin oluşturulmada önemlidir. Abrazyif aşınma, seramik gibi sert ve düzgün yüzeyler sayesinde azaltılabilir.

Cerrahi sırasında etkin temizliğin ve protezin eklemi oluşturan kemiklere iyi oturtulması sert partiküllerin eklem yüzeylerine kaçışını sınırlar. Yorgunluk

aşınması, esasen protez tasarımına ve kullanılan materyale bağlıdır. Kontakt streslerini en aza indirmek, kısa dönemde yorgunluk yetmezliğini önlemede önemlidir.

Adezif aşınmayı en aza indirmede, hem sınır hem de sıvı film tabakası lubrikasyonu ya da diğer bir deyişle etkin lubrikasyon anahtar role sahiptir. Korozif aşınma genelde materyal seçimine bağlıdır, bu yüzden MOM yüzeylerin kullanıldığı implantlarda genelde benzer metalik materyaller kullanılır.

Aşınmanın 3 kuralı vardır:

1. Aşınma hacmi (V), normal yükün (W) artmasıyla artar
2. Kayma (sliding) mesafesi (x) arttıkça aşınma artar (V)
3. Kayan komponentlerden daha yumuşak olanın sertliği (H) arttıkça aşınma (V) azalır

Matematiksel olarak şu şekilde ifade edilebilir;

$$V \propto \frac{Wx}{H}$$

Aşınma faktörünün ortak birimi $\text{mm}^3/(\text{Nm})$ 'dir. Aşınmayı ve kalça protezlerinde aşınma mekanizmalarını çalışmak için geniş bir yelpazede laboratuvar cihazı, test yöntemleri ve ölçüm sistemleri mevcuttur. Üç tip cihaz mevcuttur;

- a. Disk üzeri pin makinesi
- b. Plak üzeri pin makinesi
- c. Eklem simülörleri

Materyal kombinasyonu	Volümetrik aşınma($\text{mm}^3/\text{milyon döngü}$)
Metal üzeri UHMWPE	40
Seramik üzeri UHMWPE	25
Metal üzeri çapraz bağlı PE	5–10
Metal üzeri metal	1,0
Seramik üzeri seramik	0,1

Tablo 2.12 Simülörlerde test edilen kalça protezlerinin volümetrik aşınma hızları

Yapay eklemlerde aşınmayı en aza indirmek için eklemleşen yüzeylerin tasarımını, gerek aralık mesafesi gerek başın çapı gibi özelliklerini daha uygun hale getirmede karmaşık tribolojik mekanizmaları, sürtünmeyi, aşınmayı ve lubrikasyonu anlamak çok önemlidir.

Metal üzeri PE kombinasyonunda, lubrikasyon modeli baskın olarak sınır lubrikasyonudur. Bu kombinasyonda, daha pürüzlü polimerik eklem yüzüne bağlı olarak aralık mesafesindeki ve baş çapındaki değişimler lubrikasyonu daha iyi hale getirmez. Bununla birlikte kayma mesafesini azaltmak için küçük çaplı baş kullanılmalıdır. Bu yüzeyde 28mm'lik baş aşınma özellikleri bakımından daha uygun görünmektedir. Daha önceden kullanılan 22mm'lik başlara göre sürtünme torku daha azdır, sublüksasyon ve dislokasyon riski, atlama mesafesinin daha fazla olması sebebi ile daha düşüktür.

MOM yüzeylerde ise karma lubrikasyon modeli hakimdir. Bu model sınır ya da sıvı film lubrikasyon modellerinden birine daha yakın özellikler sergileyebilir. Femur başı çapındaki artış (özellikle >28mm) kayma hızını ve etkin yarıçapı arttırarak lubrikasyon modeli özelliklerini sıvı film lubrikasyonuna yaklaştırabilir. Böylece aşınma belirgin olarak azaltılabilir. Bu azalma, büyük çaplı başı olan MOM YR protezlerinde bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Büyük çaplı baş kullanımının avantajı, baş ile asetabular kap arasındaki aralık mesafesi farkı artarsa tersine dönebilir; bu durumda baskın lubrikasyon modeli sınır lubrikasyonuna kayar ve kayma mesafesinin artmasına bağlı olumsuz etkiler baskın hale gelir. Diğer yandan çok düşük aralık mesafesi de ekvatoryal temasa neden olabilir.

Kalça protezlerinin eklem yüzeyleriyle ilgili tribolojik çalışmaların, aşınma partikülü üretimini en aza indirmede ve implant ömrünün uzatılmasında önemli rolü vardır. Sürtünme aşınma ve lubrikasyon çalışmaları, yapay eklemlerdeki kompleks tribolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasını sağlar. Fakat tüm bu özellikler en önemli faktörün etkisindedirler, yani cerrahın.

3. MATERYAL VE METOD

Hacettepe Üniversitesi Dekanlığı'na yapılan Etik Kurulu Başvurusu sonrasında Etik Kurul İzni (*HEK 11/90-24 nolu karar ile*) alınarak çalışmaya başlandı. Ekim 2005'ten Şubat 2011'e kadar Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda metal yüzeyli kalça protezi yapılan hastalar artroplasti kayıt defterinden bulunarak dosya numaralarına ulaşıldı. Dosya numaraları kullanılarak bilgisayar sistemi ve hastane arşivindeki dosyalardan hasta bilgilerine ulaşıldı. Bilgilerdeki bazı hatalar ve hasta telefonlarının değişmesi nedeniyle bir kısım hastaya ulaşılamadı. Metal iyon düzeylerini etkileyebilecek veya çok sayıda ek implantı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrollerine gelen hastalar değerlendirildiğinde çalışmaya uygun olarak katılım sağlayan hasta sayısı 68 kişi oldu. Bu hastalara çalışma hakkında bilgi verilip aydınlatılmış onamları alındı.

Çalışmaya katılan hasta sayıları göz önüne alındığında MOM TKA grubu (28 ve 36mm'lik başlar), YR artroplastisi grubu ve bilateral artroplastili (en az bir kalçada MOM protezi olanlar) grup olmak üzere 3 hasta grubu oluşturulup karşılaştırılmıştır. YR artroplastisindeki protezlerin hepsinin baş boyutları MOM TKA grubundan büyüktür. Tek taraflı gruptaki hastaların protez markaları aynıdır.

Poliklinikte çalışma hastalarımız, fonksiyonel düzeyleri ile aktivite hikayeleri sorgulanarak ve fizik muayene yapılarak değerlendirildi. Fonksiyonel düzeyler değerlendirilerek her bir hastanın Harris kalça skorları belirlendi. Hastaları radyolojik açıdan değerlendirmek üzere pelvis ve kalça yan grafilerileri çekildi. Grafilerde periprostetik alandaki anormallikler değerlendirildi, aseptik gevşeme, lusen alanlar, osteoliz, periprostetik kırık ve femoral çentiklenme gibi revizyon nedenleri araştırıldı, asetabular inklinasyon açıları (tek taraflı hastaların) ölçüldü.

Her hastadan kan ve idrar numuneleri alındı. Kanlar, içinde metal iğne olan dışı plastikten yapılmış intraket ile venöz yoldan alındı. Damara girildikten sonra metal kısım çıkarılıp, alınan kanların ilk 5cc'si metal kontaminasyonunu önlemek için ayrıldı ve ayrılan kanlardan biyokimya (kreatinin, BUN-kan üre azotu) ve tam kan sayımı tetkikleri gönderildi. Metal iyon analizi için plastik intraketten 10cc daha kan alındı ve her numune santrifüj (4000rpm 6 dakika, soğuk) edilerek analize uygun serumlar hazırlandı. İdrar örnekleri steril plastik idrar kaplarına alındı.

Tam kan sayımından hastaların lenfosit sayıları belirlendi. Biyokimyasal testlerde de böbrek fonksiyonları (kreatinin, BUN) değerlendirildi.

Hastalardan alınan serum ve idrar örneklerinde kobalt, krom ve molibden iyon düzeyleri ICP-MS (Inductively Coupled Plasma – Mass Spectrometer) denilen, katı ve sıvı örneklerde çok sayıda elementin hızlı, hassas biçimde, niteliksel, niceliksel ya da yarı niceliksel olarak ölçülmesine olanak sağlayan ileri teknoloji ürünü bir analiz tekniği ile ölçülmüştür. Ölçümlerimizi özel bir laboratuvarda gerçekleştirdik. Serum ve idrar numuneleri buzdolabında -20°C’de dondurulup geçici olarak saklanmıştır. Bir süre sonra belli numune sayılarına ulaşıncı laboratuvarlarda analize gönderilmiştir. Laboratuvara gelen numuneler iyice çalkalanarak homojenize edildi. Yaklaşık 1 gr numune (serum ya da idrar) tartılarak üzerine 5 ml HNO₃, 0,5 ml HCl ve 5 ml deiyonize su ilave edildi ve mikrodalgaya verildi. Mikrodalgadan alınan numune 25 ml’ye deiyonize su ile tamamlandı. Soğuduktan sonra, analiz için ICP-MS cihazına yerleştirildi. Bu cihazda, elektromanyetik indüksiyonla 10,000°K sıcaklığa ulaştırılan argon plazması tarafından örnekler iyonize edildi. İyonize elementler kütle spektrometresi tarafından ayrıştırıldı ve element derişimleri elektron çoklayıcı bir dedektör tarafından ölçüldü. Saptama limiti çok düşük olduğundan bazı metal iyon düzeyleri <0,01ppb olarak bulunmuştur. Bu ölçüm sonuçları ile istatistiksel analiz yapabilmek için düşük düzeyler 0,01ppb olarak kabul edilmiştir.

Analiz tekniğinde, MacDonald ve arkadaşlarının önerisi ile serum analizi tercih edilmiştir⁹⁵. Tam kan analizinde, matriks sindirim protokollerinin kullanımı gereklidir, fakat bu da kontaminasyona neden olabilmektedir⁹⁶. Ayrıca eritrositlerin büyük miktarda demir içermesi diğer bir karışıklık yaratan nedendir. Tam kan analizinde, karmaşa yaratan diğer bir faktör ise eritrositlerde normalde depolanan kromdur. Bu dezavantajlar, analizlerde serumun kullanılması ile önlenebilir.

Çalışmadaki hastalarımızın cerrahi sonrası numune alınma tarihleri hepsinde bir yılı geçmiştir. Bu sayede, yatak oluşturma fazı sırasındaki yüksek düzeydeki aşınmanın sonuçları etkileme riski en aza indirilmiştir.

Normal kişilerde kan kobalt düzeyi 0,05-0,19µg/L ve idrada ise 0,04-2µg/L; kan krom düzeyi 0,05-0,15µg/L ve idrarda 0,04-1,8µg/L; kan molibden düzeyi 0,02-0,13 µg/L ve idrarda 0,05-2,1µg/L’dir. Total kalça replasmanlı hastalarda güvenli

metal iyon düzeyi aralığı saptamak zordur. EKA (Exposition aquivalente für Krebserzeugende Arbeitsstoffe) değerleri, mesleki maruziyete karşı korunmada, biyolojik sıvılardaki madde konsantrasyonlarının kabul edilebilir düzeylerini belirler . EKA değerleri kobalt için kanda 5 mg/L, idrarda 60 mg/L ; krom için kanda 17 mg/L, idrarda 20 mg/L'dir.

Çalışmalardaki ve yayınlardaki normal kişilerdeki iyon düzeylerinin ya da düzey aralıklarının farklı olması ölçüm tekniklerindeki farklılığa bağlı olabilir. Cinsiyetler arasında iyon düzeyi farklılıkları, yağsız vücut kitlesi, hücre içi ve dışı depolar veya renal atılım gibi metal iyon metabolizmasındaki farklılara bağlı görülebilir. Bu yüzden kendi ölçüm tekniğimize uygun aralıkları belirlemek üzere çalışmamızda sağlıklı bireylerden kontrol grubu oluşturuldu. Sağlıklı, ek hastalığı olmayan, protez yapılmamış ve aktif çeşitli yaşlardan kişiler bulunarak 10 kişilik kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubundan da serum ve idrar numuneleri hazırlandı.

Ölçüm sonuçlarına ait verilerin normal dağılım gösterip göstermediğine bakmak için Shapiro Wilk testi uygulandı. Normal dağılım olmadığı görüldüğünden tanımlayıcı istatistikler median değerler üzerinden yapıldı. Metal iyonlarına ait bu median değerler kontrol ve protezli hasta grupları arasında karşılaştırıldı. TKA ile YR artroplastisi karşılaştırması baş boyutu ile ilişkilidir, YR ile daha büyük femoral başlar kullanılmaktadır. Bilateral grubu ile tek taraflı protez kıyaslaması ile bilateralitenin etkisi değerlendirilmiştir. Ayrıca protez varlığının etkisinin değerlendirilmesi için hastalarla kontrol grubunun değerleri karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmalar parametrik olmayan test olan Kruskal Wallis testi ile değerlendirilerek farkların istatistiksel olarak belirgin olduğu sonuçlar araştırıldı. Çalışmada p-değeri <0,05 olan sonuçlarda istatistiksel olarak belirgin fark olduğu kabul edildi.

Ayrıca hastalardaki yüksek metal iyon düzeylerinin böbrek fonksiyonları ve lenfopeni ile ilişkisi, anormalliği olan hasta sayılarının yetersiz olması nedeniyle değerlendirilememiştir. Çok yüksek asetabular inklinasyon açısına sahip (>55°) hasta olmadığından, bu parametrenin yüksek metal iyon düzeyleri ile ilişkisi değerlendirilememiştir. Ancak metal iyon seviyelerindeki yükselmelerin Harris kalça skorları ve revizyon yapılması ile ilişkileri parametrik olmayan bir test olan Mann

Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi ve p-değeri <0,05 olan sonuçlarda istatistiksel olarak belirgin fark olduğu kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS versiyon 18.0 kullanılmıştır.

Metal iyon düzeylerindeki yükselmelerin, klinik ve radyografik sorunlar ile ilişkilendirilmesi yapılmıştır; metal iyon düzeylerindeki değişikliklerin bu sorunları (gevşeme, mekanik komplikasyonlar vs.) belirlemedeki rolü araştırılmıştır.

4. BULGULAR

Ekim 2005'ten Şubat 2011'e kadar Hacettepe Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda MOM protez yapılan hastalar artroplastik kayıt defterinden bulunarak bilgilerine ulaşıldı. Bilgilerdeki bazı hatalar ve hasta telefonlarının değişmesine bağlı olarak bir kısım hastaya ulaşılamadı. Ulaşılabilen ve kontrole gelen hastalar değerlendirildiğinde çalışmaya uygun olarak katılım sağlayan hasta sayısı 68 idi. Sağlıklı, ek hastalığı olmayan, protez yapılmamış ve aktif çeşitli yaşlardan kişiler bulunarak 10 kişilik kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma grupları	Sayı	Oran %
MOM YR	16	20,5
MOM TKA	34	43,6
Bilateral (TKA+YR)	18	23,1
Kontrol	10	12,8
Toplam	78	100,0

Tablo 4.1 Çalışma gruplarının sayısal dağılımı

Çalışma gruplarından en çok hasta MOM TKA grubuna aittir (%43,6). En düşük sayı ise 10 kişi ile kontrol grubuna aittir (%12,8).

Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi(ay)	Protez Tipi	Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi(ay)	Protez Tipi
m.ş.	72	54	YR	s.d.	61	30	YR
n.k.	64	52	YR	t.m.	58	27	YR
a.t.	39	53	YR	r.ö.	50	30	YR
i.k.	71	42	YR	e.a.	26	55	YR
h.t.	62	48	YR	t.t.	57	40	YR
y.ö.	26	30	YR	e.e.	39	66	YR
g.ö.	57	44	YR	e.t.	35	32	YR
m.g.	48	70	YR	a.a.	34	60	YR

Tablo 4.2 YR protezi yapılmış hastalar

Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi (ay)	Protez tipi	Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi (ay)	Protez Tipi
g.t	76	33	TKA	i.a.	67	40	TKA
k.t.	52	39	TKA	ö.k.	75	48	TKA
s.b.	86	35	TKA	b.a.	75	46	TKA
r.ç.	66	32	TKA	i.a.	49	46	TKA
h.b.	40	34	TKA	g.ö.	63	26	TKA
i.i.	69	30	TKA	c.s.	68	41	TKA
z.k.	62	29	TKA	g.t.	53	45	TKA
s.d.	67	37	TKA	y.a.	53	16	TKA
n.f.	76	15	TKA	f.a.	59	28	TKA
a.m.	54	65	TKA	h.a.	57	46	TKA
s.k.	38	41	TKA	d.y.	39	60	TKA
n.a.	50	63	TKA	k.ç.	35	82	TKA
g.a.	69	47	TKA	f.a.	51	76	TKA
ü.ş.	67	27	TKA	o.t.	47	41	TKA
m.g.	42	51	TKA	a.ö.	56	49	TKA
a.i.	34	47	TKA	a.a.	60	56	TKA
n.b.	45	49	TKA	s.ö.	63	20	TKA

Tablo 4.3 MOM TKA yapılmış hastalar

Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi (ay)	Protez tipi	Hasta	Yaş (yıl)	Takip süresi (ay)	Protez Tipi
t.y.	52	58	YR-com	a.m.	63	36	mom-mom
s.ç.	64	31	mom-pom	n.k.	62	22	mom-mom
m.d.	72	37	mom-pom	h.k.	62	32	mom-mom
ş.a.	49	81	mom-pom	t.ç.	78	21	mom-pom
k.ö.	30	74	YR-YR	h.t.	62	47	YR-YR
a.h.	72	49	YR-YR	o.a.	50	73	mom-mom
e.b.	74	55	YR-YR	a.a.	47	69	mom-mom
m.ö.	81	31	mom-mom	ö.ç.	41	77	mom-mom
k.e.	70	36	YR-mom	a.t.	57	72	mom-mom

Tablo 4.4 Bilateral kalça protezli hastalar

Hastaların ve kontrol grubunun değerleri, Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilerek normal dağılıp dağılmadığı test edildi. Değerlendirme sonucu normal dağılım olmadığı görüldüğünden parametrik olmayan testlerin ve median (minimum-maksimum) değerlerin kullanılması uygun görüldü. Hastaların ve kontrol grubunun tanımlayıcı istatistiği aşağıdaki tablolarda görülmektedir.

Gruplar		YAŞ (yıl)	Takip Süresi (ay)	sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	iCr (ppb)	iCo (ppb)	iMo (ppb)
YR	Median	53,5	46	1,99	1,50	0,29	2,01	4,74	16,87
	min-maks	26-72	27-70	1,04-4,15	0,36-29,26	0,01-9,79	0,71-5,73	0,01-397,20	2,84-80,26
TKA	Median	58	41	1,73	0,95	0,16	2,18	6,22	19,92
	min-maks	34-86	15-82	0,05-3,44	0,01-27,23	0,01-0,81	1,35-4,35	0,78-256,90	3,70-70,46
Bilateral	Median	62	48	2,08	3,13	0,19	2,32	10,74	25,28
	min-maks	30-81	21-81	0,06-3,14	0,01-6,67	0,01-14,57	1,35-5,28	0,65-320,70	7,64-66,64
Kontrol	Median	29		2,77	0,06	0,08	2,17	0,01	13,75
	min-maks	24-63		1,44-4,27	0,01-0,21	0,01-0,31	0,89-2,57	0,01-0,16	5,95-35,92

Tablo 4.5 Çalışma gruplarının yaş, takip süresi, serum ve idrar metal iyon düzeylerinin median değerleri

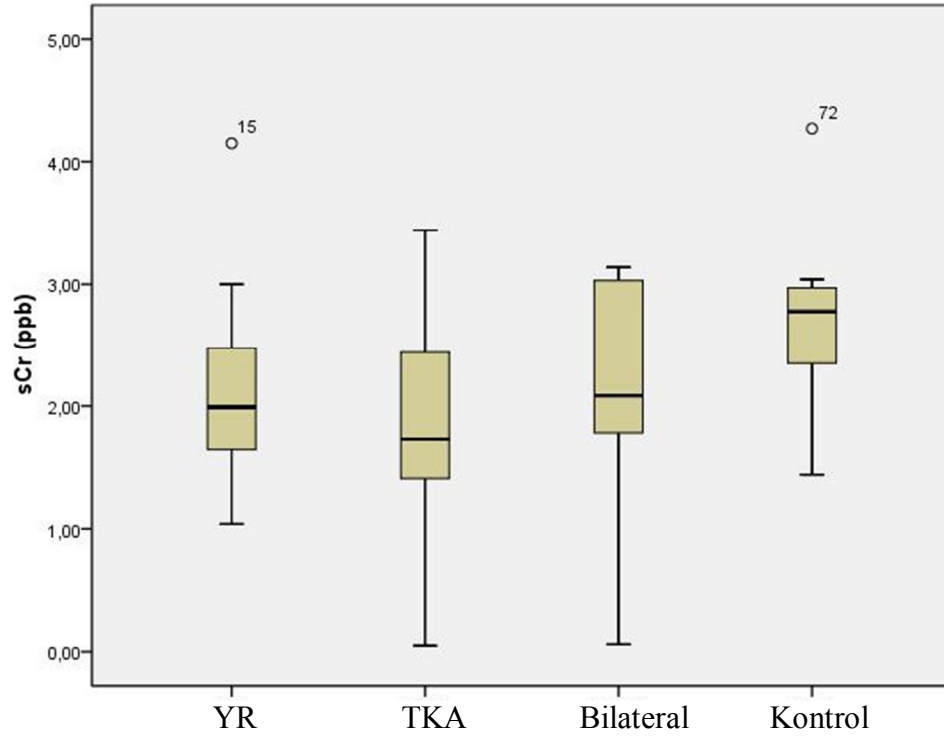
MOM YR grubunda median yaş 53,5 iken MOM TKA (58 yaş) ve bilateral MOM grubunda (62 yaş) daha yüksektir. Numune alınma tarihleri ya da takip süresi her üç grupta da birbirine yakındır (YR 46 ay, TKA 41 ay, bilateral 48 ay). MOM YR, MOM TKA, bilateral MOM ve kontrol grupları için sırasıyla median serum krom değerleri 1,99-1,73-2,08-2,77ppb; median serum kobalt değerleri 1,50-0,95-3,13-0,06ppb; median serum molibden değerleri 0,29-0,16-0,19-0,08ppb; median idrar krom değerleri 2,01-2,18-2,32-2,17ppb; median idrar kobalt değerleri 4,74-6,22-10,74-0,01ppb ve median idrar molibden değerleri 16,87-19,92-25,28-13,75ppb olarak bulunmuştur.

Gruplar		Kreatinin	BUN	Lenfosit	Harris Kalça Skoru
YR	Median	0,7	15,1	1850	91
	min-maks	0,5-1,3	9,0-28,3	1200-2800	61-97
MOM	Median	0,7	13,6	1700	91
	min-maks	0,4-1,3	5,7-38,6	900-3100	71-97
Bilateral	Median	0,85	14,8	1650	90
	min-maks	0,4-3,3	8,4-43,1	1200-3400	74-96
Kontrol	Median	0,65	12,5	2000	100
	min-maks	0,4-0,8	9,0-16,0	1700-2300	100

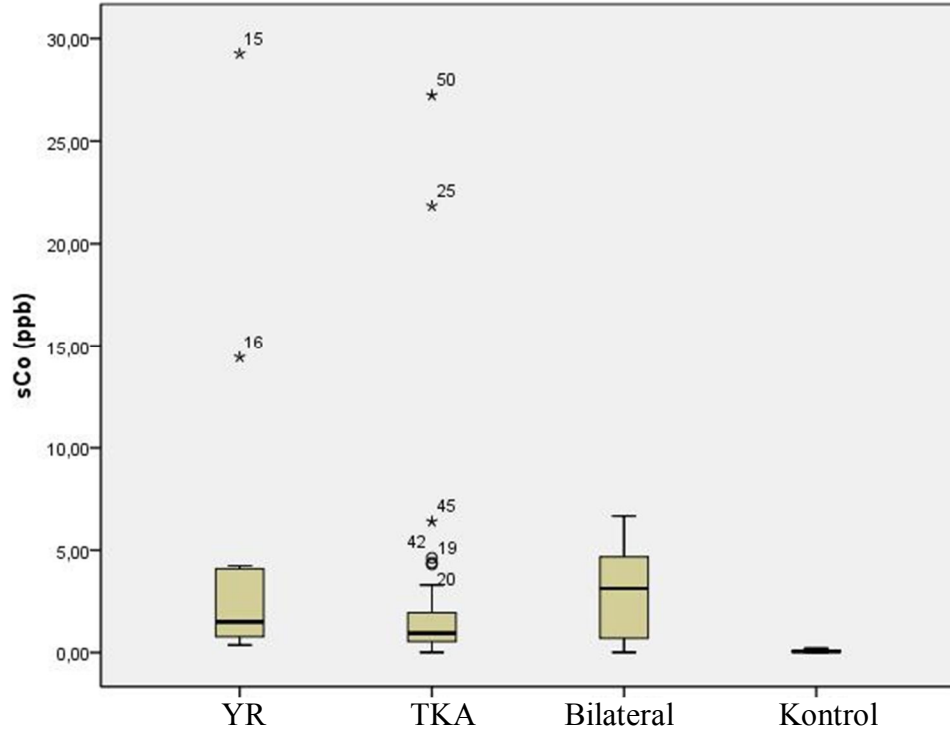
Tablo 4.6 Çalışma gruplarının median kreatinin, BUN (kan üre nitrojeni), lenfosit ve Harris kalça skoru değerleri

Protez yapılmış hastaların çoğunun böbrek fonksiyonları normalken sadece 5 hastanın böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanmıştır. Bunlardan dört tanesinin değerleri sınırda yüksek iken sadece 1 hastanın değerleri yüksektir, bu hasta da cerrahi öncesi kronik böbrek yetmezlikli ve oligürük bir hastadır. Bu hastadan alınan numunelerin analizinde sCr=1,94ppb sCo=3,28ppb sMo=7,16ppb iCr=1,98ppb iCo=1,26ppb iMo=11,81ppb seviyeleri saptanmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı az olduğundan metal iyon yüksekliği ile ilişkilendirebilecek istatistiksel yöntem kullanılamamıştır.

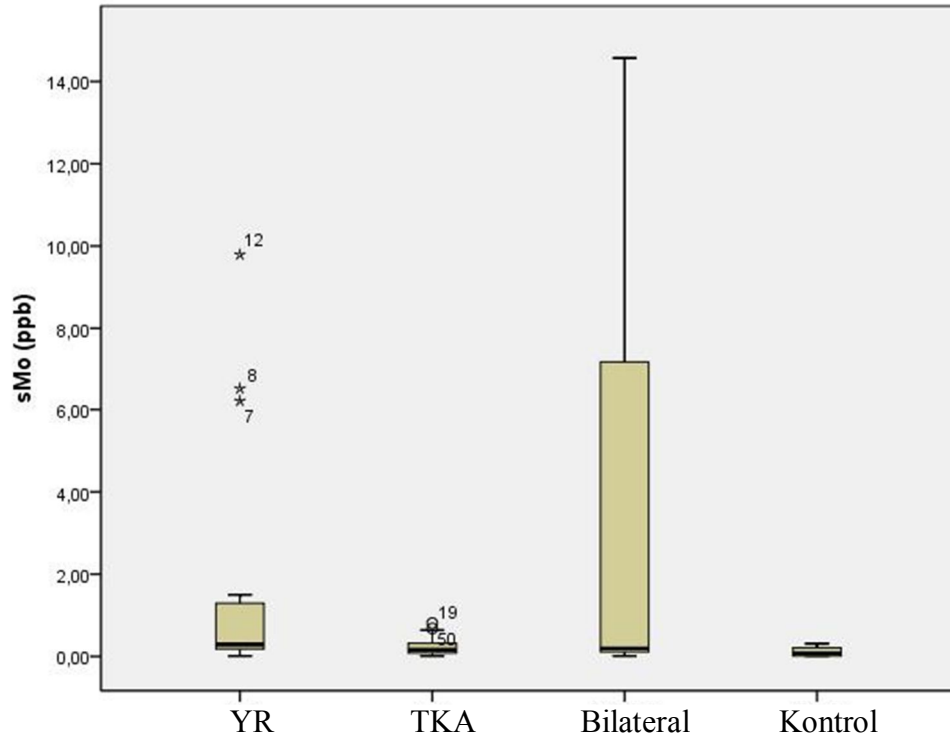
Protezli hastaların sadece 4 tanesinin lenfosit sayısı mm^3 'te 1000 ve altında bir değerdedir. Median Harris kalça skorları MOM YR, MOM TKA, bilateral MOM gruplarında sırasıyla 91-91-90 olarak bulunmuştur.



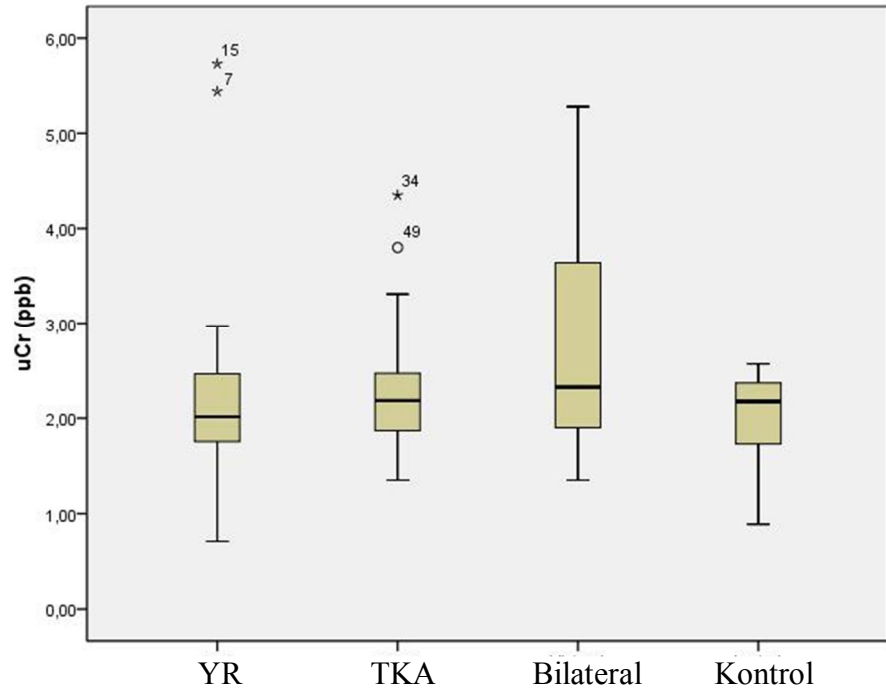
Şekil 4.1 Serum krom düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği



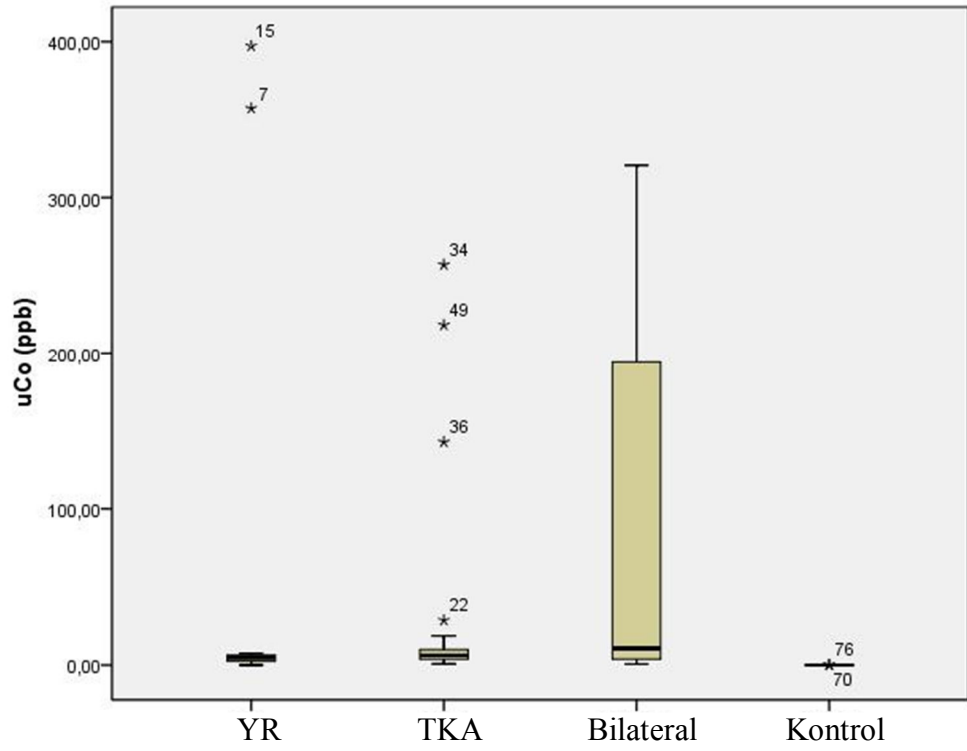
Şekil 4.2 Serum kobalt düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği



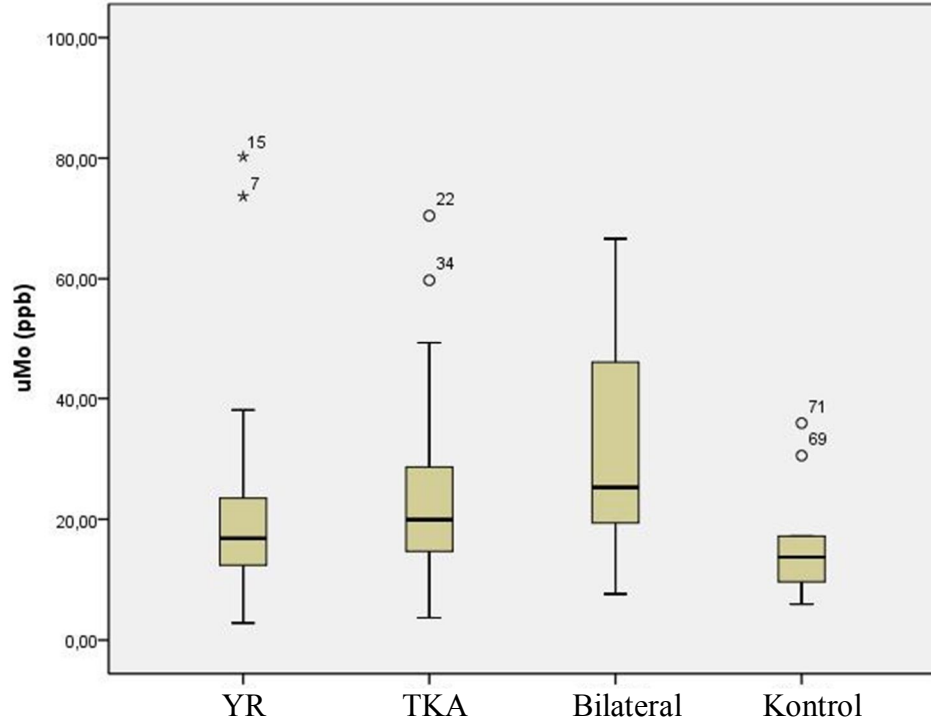
Şekil 4.3 Serum molibden düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği



Şekil 4.4 İdrar krom düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği



Şekil 4.5 İdrar kobalt düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği



Şekil 4.6 İdrar molibden düzeylerinin çalışma gruplarında dağılımını gösteren kutu-çizgi (box-plot) grafiği

Ölçülen iyon	YR	TKA	Bilateral	Kontrol	<i>p</i> -değeri
sCr	1,99 (1,04-4,15)	1,73 (0,05-3,44)	2,08 (0,06-3,14)	2,77 (1,44-4,27)	0,026
sCo	1,50 (0,36-29,26)	0,95 (0,01-27,23)	3,13 (0,01-6,67)	0,06 (0,01-0,21)	<0,001
sMo	0,29 (0,01-9,79)	0,16 (0,01-0,81)	0,19 (0,01-14,57)	0,08 (0,01-0,31)	0,037
iCr	2,01 (0,71-5,73)	2,18 (1,35-4,35)	2,32 (1,35-5,28)	2,17 (0,89-2,57)	0,444
iCo	4,74 (0,01-397,20)	6,22 (0,78-256,90)	10,74 (0,65-320,70)	0,01 (0,01-0,16)	<0,001
iMo	16,87 (2,84-80,26)	19,92 (3,70-70,46)	25,28 (7,64-66,64)	13,75 (5,95-35,92)	0,052

Tablo 4.7 Serum ve idrarda ölçülen metal iyon düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması ve *p*-değerleri

Yukarıdaki tabloda, hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar numunelerinde ölçülen metal iyon düzeyleri gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmada (parametrik olmayan) Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır ve *p*-değerleri belirlenmiştir. Buna göre sCr, sCo, sMo ve iCo değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

Serum krom düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık sadece kontrol grubu ile MOM TKA grubu arasında bulunmuştur ve kontrol grubunda düzeyler anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunun düzeyleri diğer iki grubunkinden (YR ve bilateral) fazla olmasına rağmen, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. Protez gruplarının kendi arasında da sCr düzeyleri açısından belirgin bir fark saptanmamıştır.

Serum kobalt düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar YR-kontrol, TKA-kontrol, bilateral-kontrol grupları kıyaslamalarında olmuştur. Kontrol grubundaki hastaların serum kobalt düzeyleri protezi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük saptanmıştır. Protez grupları kendi içinde karşılaştırıldığında sCo düzeyleri gruplarda bilateral>YR>TKA olmasına rağmen, bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Serum molibden düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar YR-TKA, YR-kontrol ve bilateral-kontrol grupları arasında saptanmıştır. İstatistiksel olarak sMo düzeyleri; TKA grubunda YR grubuna göre daha düşük, kontrol grubunda YR ve bilateral gruplarına göre daha düşük olarak saptanmıştır. Diğer gruplar arasındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İdrar kobalt düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar YR-bilateral, YR-kontrol, TKA-kontrol, bilateral-kontrol karşılaştırmalarında görülmüştür. Bu karşılaştırmalarda iCo düzeyleri YR grubunda bilateral grubuna göre anlamlı bir şekilde daha düşük iken, kontrol grubunda protezli gruplara göre anlamlı bir şekilde daha düşük saptanmıştır.

İdrar krom düzeyleri tüm gruplarda birbirine yakın bulunmuştur, farklar anlamlı değildir. İdrar molibden düzeyleri gruplar arasında bilateral>TKA>YR>kontrol şeklinde iken bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hastalar	sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	iCr (ppb)	iCo (ppb)	iMo (ppb)
R1	2,24	2,17	6,21	5,44	357,20	73,68
R2	2,43	4,24	9,79	2,67	7,24	21,71
R3	4,15	29,26	1,50	5,73	397,20	80,26
R4	3,00	14,44	0,52	1,23	0,75	2,84
R5	1,31	4,39	0,17	1,54	0,78	3,70
R6	3,44	21,84	0,64	2,14	7,24	14,68
R7	2,89	27,23	0,81	2,23	4,92	28,62
R8	3,14	2,99	13,37	1,59	4,50	26,65

Tablo 4.8 Revizyon etiyojisine sahip protezli hastaların serum ve idrar metal iyon düzeyleri

Kontrollerine gelen ve çalışmaya katılan bazı hastaların radyografik çalışmalarında aseptik gevşeme, femur boyun kırığı, lokal doku reaksiyonu saptanmıştır. Bu hastalara revizyon cerrahisi uygulanmış olup, sayıca YR grubunda 4, TKA grubunda 3 ve bilateral protezli grupta 1 hastadır. Lokal doku reaksiyonları olarak cerrahileri sırasında da metallozis ve ALVAL gibi patolojilerle de karşılaşmıştır. Revizyon yapılmış hastaların yüksek metal iyon düzeyleri ile revizyona yol açan patolojiler arasında ilişkiyi göstermek için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Öncelikle gruplar kendi içinde değerlendirilmeye çalışılmış, ancak hastaların sayıca yetersiz kalması nedeniyle gruplara ayrılmadan toplam protezli hasta sayısı üzerinden de değerlendirilmiştir.

Gruplar		sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
YR	<i>p-değeri</i>	0,029	0,008	0,015	0,146	0,146	0,225
TKA	<i>p-değeri</i>	0,316	0,007	0,055	0,412	0,236	0,288
Bilateral	<i>p-değeri</i>	0,101	0,923	0,147	0,148	0,500	0,923

Tablo 4.9 Gruplara göre revizyon nedenleri ile metal iyon seviyesi korelasyonunu gösteren p-değerleri

Yukarıdaki tabloya göre YR grubunda yüksek sCr, sCo, sMo değerleri, revizyon nedeni olabilecek patolojiler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisindedir. Revizyon yapılmış hastaların verilerine bakıldığında ilgili metal düzeyleri belirgin olarak yüksek bulunmuştur. TKA grubunda, sadece sCo değerinde istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır, sMo düzeyi ilişkisi ise yöntemin p-değerinden

biraz yüksektir, bu da zayıf bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bilateral MOM grubunda ise metal iyonlarının bu yönde korelasyonu saptanmamıştır. Ancak grup bazında ele alındığında hasta sayıları düşük kaldığından sağlıklı bir analiz yapılamamaktadır.

		sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
Protezli hastalar	p-değeri	0,009	<0,001	<0,001	0,962	0,894	0,834

Tablo 4.10 Protezli hastaların artan metal iyon düzeylerinin revizyon nedenleri ile ilişkisi

Yukarıdaki tabloda ise artan metal iyonları düzeylerinden sCr, sCo, sMo'nin revizyon nedenleri ile istatistiksel olarak belirgin bir şekilde ilişkili olduğunu göstermektedir. Tüm protezli hastalar içindeki toplam sayıyı kullanmak (gruplardaki revizyon etiyojisine sahip hastaların sayıları toplandığında) istatistiksel olarak daha karşılaştırılabilir olmayı sağlamıştır.

Asetabular inklınasyon (AI) açıları ile metal iyon seviyeleri ilişkisi istatistiksel olarak bakılamamıştır, çünkü AI açısı yüksek ($>55^\circ$) olan protezli hasta sayısı karşılaştırma ve değerlendirme yapmak için yeterli değildir. Benzer şekilde lenfosit sayısı az olan hasta sayısı da yetersiz olduğundan istatistiksel olarak ilişkilendirme yapılamamıştır.

Harris kalça skoru		sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
≥ 80	Median	2,59	4,62	6,21	2,39	4,9200	26,65
	min-maks	1,52-4,15	1,23-29,26	0,11-14,57	1,23-5,73	0,75-397,20	2,84-80,26
<80	Median	1,94	0,89	0,17	2,14	5,44	19,05
	min-maks	0,05-4,27	0,01-21,84	0,01-8,88	0,71-5,28	0,01-320,70	3,70-70,46

Tablo 4.11 Harris kalça skoruna göre 2 gruba ayrılmış hasta gruplarının metal iyon düzeyi dağılımının tanımlayıcı istatistiği

Harris kalça skoru değerlendirilen hastalar bu sisteme göre 4 gruba ayrılırlar, <70 kötü, 70-79 orta, 80-89 iyi, 90-100 çok iyi. Çalışma gruplarındaki hastaları, iyi ve çok iyi olanları bir gruba, orta ve kötü olanları diğer gruba aktararak 2 grup oluşturup, metal iyon düzeyleri ile ilişkisi Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Aşağıdaki tabloda bu ilişkilere ait p-değerleri bulunmaktadır.

	sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
<i>p-değeri</i>	0,081	<0,001	<0,001	0,280	0,696	0,244

Tablo 4.12 Metal iyon düzeyi yüksekliği ile Harris kalça skoru 80 puanın altında olduğu hastaların ilişkisini gösteren p-değeri tablosu.

Bu tabloya göre Harris kalça skoru orta veya kötü olan hastaların, fonksiyonel olarak skorlarının daha düşük olması sCo ve sMo değerlerindeki yükseklik ile istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ilişkilidir. Ayrıca fonksiyonel düşük skorlar, sCr düzeyleri ile daha zayıf bir şekilde ilişkilidir.

Gruplar		sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
Tek taraflı	Median	1,80	1,03	0,19	2,12	5,54	19,17
	min-maks	0,05-4,15	0,01-29,26	0,01-9,79	0,71-5,73	0,01-397,20	2,84-80,26
Bilateral	Median	2,08	3,13	0,19	2,32	10,74	25,28
	min-maks	0,06-3,14	0,01-6,67	0,01-14,57	1,35-5,28	0,65-320,70	7,64-66,64

Tablo 4.13 Tek tarafa protez yapılan hastalar ile çift taraflı protezi olan hastaların metal iyon düzeyi dağılımlarının tanımlayıcı istatistiği

Bilateralitenin metal iyon düzeylerine etkisini değerlendirmek için tek tarafa protez yapılan hastalar (YR ve TKA grupları) ile bilateral protezli hastaların metal iyon düzeyleri Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Aşağıda bilateralitenin etkisini gösteren p-değerleri tablosu gösterilmiştir.

	sCr (ppb)	sCo (ppb)	sMo (ppb)	uCr (ppb)	uCo (ppb)	uMo (ppb)
<i>p-değeri</i>	0,130	0,148	0,504	0,180	0,098	0,080

Tablo 4.14 Metal iyon düzeyleri ile bilateralitenin etkisi karşılaştırmasının p-değerleri

Bilateral protezi olan hastalarda ölçülen her bir gruptaki median metal iyon düzeyleri tek taraflı MOM protezi olan hastalara göre daha yüksektir. Ancak bu yükseklik hiçbir grupta istatistiksel olarak belirgin bir biçimde anlamlı olmamıştır.

5. TARTIŞMA

TKA, osteoartrit tedavisinde devrim niteliğindedir ve hastaların yaşam kalitesini belirgin olarak arttırmıştır. Yapılan cerrahinin hastaya faydaları değerlendirilmeli, bunun sonucunda karşılaşılabilecek riskler, implant başarısızlığı göz önünde bulundurulmalıdır. Protez kaynaklı metallerin risk değerlendirmesinde hastanın maruziyeti belirlenebilmelidir, bu da protez tipi, potansiyel maruziyet süresi, hasta aktivitesi, implant gevşemesi sonucu artan metal salınımı, eklemlenme tipi ve komponentte kullanılan alaşım gibi bazı faktörlere bağlıdır.

Yaptığımız metal yüzeyli kalça protezlerinde yüksek düzeyde hasta memnuniyeti, klinik ve radyolojik iyilik halleri mevcuttur. Hastaların önemli bir kısmı çalışmaya katılmadığından kliniğimize ait MOM protezlerin sağ kalım, revizyon, çıkık ve osteoliz gibi durumlarının gerçek oranları belirlenememiştir.

Genel olarak kontrollerine gelen hastalarda yüksek düzeyde memnuniyet olduğu görülmüştür. Protezde büyük femoral başların kullanılabilmesi, kemik ve protez arasında biyolojik fiksasyon sağlanması ve polietilen debrisinin oluşmaması gibi özellikler, iyi sonuçların ve hasta memnuniyetinin kaynağıdır.

MOM TKA'nın POM TKA ile karşılaştırıldığı 5 randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarına göre sağ kalım, klinik veya hasta bazlı değerlendirmeler neticesinde belirgin bir fark bulunamamıştır²¹⁵⁻²¹⁹. MOM artroplastileri sonrasında gevşeme riski POM artroplastilere göre daha az olmasına rağmen belirgin bir fark saptanamamıştır²²⁰.

Sağ kalım analizlerinde, MOM implantlarına ait 5-12 yıllık sağ kalımlar belirgin olarak yüksek oranda saptanmıştır²⁰⁷. Sağ kalım analizlerinin sonuçlarını bildiren çalışmalardan sadece Zijlstra ve arkadaşlarının yaptığı çalışma randomize kontrollüdür ve sadece orta dönem sonuç (5 yıllık) bildirmişlerdir; bu sonuçlarda MOM ve POM implantlar arasında hiçbir fark bulunamamıştır²¹⁵.

MOM protezlerin yapıldığı alaşımların esas elementleri olan kobalt ve krom içme sularında ya da yiyeceklerde bulunmaktadır. İmplantı olmayan kişilerin kan ve idrarlarında da bu elementlerin düzeyleri günümüz analiz teknikleri sayesinde saptanmaktadır²⁰⁶.

MOM protezleri ile ilişkili metal iyon ölçümünü konu alan ilk çalışma 30 yılı geçen bir süre önce Coleman ve arkadaşları tarafından yazılmıştır⁹². Bu çalışmada

McKee Farrar implantı kullanılmış bir grup hastanın kanındaki kobalt ve krom düzeylerindeki yükselmeler POM implantlı hastalarla karşılaştırılarak bildirilmiştir. Yeni nesil MOM TKA'ların piyasaya sürülmesi ile metal yıkım ürünlerinin sistemik dağılımına olan ilgi yeniden canlanmıştır.

Metal iyon transportunda ve atılımının mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalarda yüksek iyon düzeyleriyle baş edebilecek etkin bir renal temizlik mekanizması olduğu saptanmıştır²²¹. İdrarda metal iyon atılımının ölçümü, yüzey aşınmasının ve vücuttaki toplam metal iyon yükünün iyi bir göstergesi olduğu, kandaki metal iyon düzeylerinin de metallere sistemik maruziyeti ortaya koyacağı önceki bazı yayınlarda belirtilmiştir¹⁰⁸.

5.1 KAN DÜZEYLERİ

Femoral baş boyutunun serum metal iyonlarına etkisi birçok çalışmaya konu olmuştur ve kafa karıştırıcı sonuçlar mevcuttur. MOM TKA'lar değerlendirilirken baş boyutlarını ayrı olarak değerlendirmek gereklidir. Çünkü biyomekanik özellikler ve lubrikasyon modelleri değişmektedir. İdeal film kalınlığı-yüzey pürüzlülüğü oranını oluşturma, eklemleşen yüzeyler arasında düşük sürtünme kuvvetlerini devam ettirmek ve sıvı film lubrikasyonunu sağlamak için önemlidir. Lambda oranı olarak da bilinen bu değer, femoral çap ve aralık mesafesi ile orantılıdır. Sıvı film lubrikasyonu, femur başını daha büyük ve aralık mesafesini daha az yaparak (mekaniğin izin verdiği ölçüde) sağlanabilir. Fakat daha küçük aralık mesafesi varlığında, eğer asetabular komponent implantasyon sırasında zarar görmüşse aşınmada artış görülür. Daha büyük asetabular komponentler deformasyona daha dirençli olabileceğinden, yeterli aralık mesafesini ve düşük aşınma karakteristiklerini devam ettiriyor olabilir⁵⁸.

Çalışmamızdaki grupların, kendi aralarında metal iyon düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır. Median sCr değerleri karşılaştırıldığında kontrol>bilateral>YR>TKA; median sCo değerleri karşılaştırıldığında bilateral>YR>TKA>kontrol; median sMo değerleri karşılaştırıldığında YR>bilateral>TKA>kontrol olarak bulunmuştur. Burada sCr düzeyleri yönünden kontrol grubunun değerlerinin yüksek çıkması beklenmeyen bir durumdur. Daha önceki çalışmalarda böyle bir sonuç bulunamamıştır. Çalışmamızda saptadığımız bu

anormal sonucun nedeni, vücutta doğal olarak bulunan kromdan daha farklı özelliklerde kromun protezlerden salınmasıyla numune hazırlanırken kullanılan çözeltilerin farklı kromla şelasyon oluşturup çöktürmesi ve analizde saptanamaması ya da eksik ölçülmesi olabilir.

Hem serum krom hem de serum kobalt düzeylerinde bilateralitenin daha yüksek düzeylere neden olduğu görülmüştür. Ayrıca serumda her üç metal iyon düzeylerinin de YR protezinde TKA'dan daha fazla olduğu görülmüştür. Bu bulgular, YR protezlerinin daha büyük başlara ($\geq 45\text{mm}$) sahip olması sonucu daha büyük yüzeylere sahip olması ile daha fazla metal iyon salınımı yaptığı fikrini desteklemektedir. Daha küçük başlara sahip TKA'da (28 ve 36mm) düzeylerin daha düşük görülmesi, karma lubrikasyondaki sıvı film lubrikasyonu katkısının belli bir boyuttan sonra (daha büyük başlarla) artmadığı fikrini desteklemektedir.

Metal iyonları sadece mekanik aşınma sonrası ortaya çıkmaz. İn vivo olarak korozyonun da etkisi vardır. Korozyon, komponentin yüzey alanı ile orantılıdır. Ancak daha önceki çalışmalarda daha büyük komponentlerle daha düşük metal iyon konsantrasyonları saptanması, metal iyon üretimi sürecinde mekanik aşınmanın baskın aşınma tipi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızdaki protez gruplarının kendi arasında sCr düzeyleri açısından istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmamıştır. Serum kobalt düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar kontrol grubundaki düzeylerin protezli gruplardaki düzeylerden daha düşük olmasında görülmüştür, bu önceki çalışmalar doğrultusunda beklenen bir sonuçtur. Ancak protezli grupların kendi aralarındaki kıyaslamalarında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki serum molibden düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar YR-TKA, YR-kontrol ve bilateral-kontrol grupları kıyaslamalarında saptanmıştır. İstatistiksel olarak sMo düzeylerindeki anlamlı farklılıklar; TKA grubunda YR grubuna göre daha düşük, kontrol grubunda YR ve bilateral gruplarına göre daha düşük olduğu bulgularda saptanmıştır. Burada yine daha büyük baş boyutu ile (YR>TKA) daha fazla molibden salınımı olduğu fikrinin desteklendiği görülmektedir. Molibden ile ilgili düzeylerin karşılaştırılması daha önceki çalışmalarda çok az sayıdadır. Alaşımındaki bu elementin sistemik dolaşımdaki,

atılmadaki ve hücresel taşımadaki karakteristikleri diğer elementlere göre daha az bilinmektedir.

Witzleb ve arkadaşlarının 2006'da yaptığı bir çalışmada ¹²⁰, YR ve 28mm'lik baş kullanılmış MOM TKA'lı hastalar ile kontrol hastalarının kanlarında kobalt, krom ve molibden değerlendirilmiştir. Bu çalışmada analizler atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile yapılmıştır. Kontrol hastalarının serum krom düzeyi <0,25µg/L, kobalt düzeyi 0,25µg/L ve molibden düzeyi 2,11µg/L olarak saptanmıştır. Bu çalışmada protez yerleştirilen hastaların kanlarında kobalt ve krom düzeyler kontrol grubuna göre artmışken, molibden için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Molibden düzeylerinin implanttan etkilenmemesinin nedeni, alışımda kandaki düzeyleri değiştiremeyecek kadar düşük oranda bulunması olabilir. Bu çalışmada implantın baş boyutu, asetabular kap abduksiyon açısı, hastaların yaş ve vücut kitle indeksleri ile kobalt, krom ve molibdenin kandaki düzeyleri arasında ilişki saptanamamıştır.

Büyük baş (50-54mm) YR ve 28mm'lik MOM TKA yapılmış hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ⁹⁴, hastaların kan ve idrarlarındaki kısa ve orta dönem krom-kobalt düzeyleri karşılaştırılmış, gruplar arasında belirlenen zaman dilimleri içinde düzeylerin aynı aralıkta olduğu saptanmış ve belirgin farklılık bulunamamıştır. Her iki yüksek karbon içerikli cihazda da yıllar geçtikçe metal iyon üretiminde sabit bir artış saptanmamıştır. Bu çalışmaya göre yüzeylerin çapındaki değişim kandaki metal iyon düzeyini etkilememektedir.

Bir çalışmada da ⁵⁸, femoral komponent boyutu ile kobalt ve krom düzeyleri arasında ters orantı olduğunu bildiren bulgular mevcuttur. Başka bir çalışmada YR'nda büyük baş boyutu olarak 53mm ve üzerindeki baş çapları referans alındığında büyük baş çaplarında daha düşük kan kobalt ve krom düzeyleri saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada YR sonrası 28mm MOM TKA'ya göre aktivite düzeyi, ağırlık ve cerrahi sonrası süre karşılaştırıldığında daha yüksek kobalt ve krom düzeyleri saptanmıştır ⁵⁰. Metalurji, aralık mesafesi, sferisite, yüzey parlaklığı, lubrikasyon rejimi ve korrozyon gibi faktörler bu iki grup arasındaki farklılıklara neden olabilir. Ayrıca mühendislik kısmında biyolojik sistemlerin değişkenliği, üçüncü cisim aşınma potansiyeli ve yüzeylerin mikroseperasyon konsepti de göz

önünde bulundurulmalıdır. 28mm'lik yüzeyler normal yürüme döngüsü sırasında mikroseperasyona daha dirençlidir.

5.2 İDRAR DÜZEYLERİ

Median iCr değerleri karşılaştırıldığında değerler bilateral>TKA>kontrol>YR olarak bulunmuştur. Ancak gruplardaki median idrar krom düzeyleri birbirlerine çok yakın olduğundan gruplar farklılık olmadığını söylemek daha doğrudur. Median iCo değerleri karşılaştırıldığında bilateral>TKA>YR>kontrol ve median iMo değerleri karşılaştırıldığında bilateral>TKA>YR>kontrol olarak bulunmuştur. Bu bulgular, bilateral protezlerde daha yüksek serum değerleri sonucu daha fazla renal atılım olacağı fikrini desteklemektedir.

Kobalt düzeylerinin istatistiksel analizi, protez varlığı sonucu kana salınan kobalt iyonlarının renal temizlik sırasında idrara geçtiği ve idrar düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseliş yaptığı görülmüştür. İdrar molibden düzeylerinde gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Protez baş çapının idrar metal iyon düzeylerine etkisi, bu sonuçlara göre sağlıklı bir biçimde ortaya konulamamaktadır. Böbreğin temizlik fonksiyonunun krom için stabil bir düzeyde seyrettiği, kobalt ve molibden için çok yüksek kan seviyelerinde bile etkin olduğu çıkarımı yapılabilir.

Çalışmamızdaki kronik böbrek yetmezlikli ve oligürük hastanın kan düzeylerinde belirgin yükseklik olmamasının nedeni kan alınmadan önce yakın zamanda diyaliz yapılması olabilir. İdrardaki düzeylerinin yüksek olmamasının nedeni diyaliz işleminin etkin olarak yapılması ya da renal temizlik kapasitesinin düşük olması olabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta sayısı çok az olduğundan metal iyon yüksekliğinin nefrotoksik etkisi olduğu düşüncesi bu çalışmada destek görmemektedir.

Bir çalışmada ⁹⁴, metal iyonlarının idrar düzeyleri aşınma indeksi olarak kullanılabilineceği belirtilmektedir. Bu çalışmaya göre, metal iyonlarının idrarda günlük atılımı ve kan düzeyleri, metal aşınmasının ve sistemik maruziyetin göstergesi olarak kullanılabilir.

Yapılan bir çalışmada ²⁰⁶, idrar ile metal atılımında erken dönemde artış saptanmışken, tepe değerlerine kobalt ile operasyon sonrası altıncı ayda, krom ile bir

yılda ulaşılmıştır. Kobalt için sonraki üç yılda sabit bir düşüş gözlenmiştir. Cerrahi öncesine göre bir yıl sonrasında kandaki kobalt ve krom düzeyleri belirgin olarak artmışken, cerrahiden 4 yıl sonraki değerler birinci yıla göre daha düşük bulunmuştur. Bu geç düşüş krom için istatistiksel olarak anlamlı iken kobalt için anlamlı bulunmamıştır.

5.3 ASETABULAR İNKLINASYON

Çalışmamızda, asetabular inklinasyon (AI) açıları ile metal iyon seviyeleri ilişkisi, çoğu protezlerin pozisyonlarının istenilen pozisyonda yerleştirilmesi ve yüksek inklinasyon açılarının görülmemesi ($>55^\circ$) nedeniyle değerlendirilememiştir.

Yüksek kap inklinasyon açılarında femur başı ve asetabular kap arasındaki örtünme arkı (arc of cover) azaldığı saptanmış ve daha düşük örtünme arklarında daha yüksek aşınma miktarı saptanmıştır⁵⁷. Kap inklinasyonu artışıyla meydana gelen kenar yüklenmesi ile salınan metal iyonları artmaktadır. Başka bir çalışmada²²², YR eksplantlarında kenar yüklenmesi olanlarda, kenar yüklenmesi olmayanlara göre 21-27 kat daha fazla aşınma hızı saptanmıştır. Bir simülatör çalışmasında, özellikle 28mm başı olan MOM TKA ve birkaç 39mm başı olan YR implantlarında kap inklinasyon açısı 45° 'den 55° 'ye yükseltildiğinde 5 kat daha fazla aşınma görülmüştür²²³.

Bizim çalışmamızda kullandığımız YR protezi ile aynı marka kullanılmış geniş klinik kohort çalışmada kanda ortalama metal iyon düzeyi kobalt için $1,99\mu\text{g/L}$ ve krom için $3,42\mu\text{g/L}$ bulunmuş, ayrıca ortalama kap inklinasyonu $48,5^\circ$ ve anteversiyon $19,8^\circ$ olarak saptanmıştır⁵⁸. Yüksek kan iyon düzeylerinin temelde üç faktör ile ilişkili olduğu saptanmıştır: asetabular kap inklinasyonu $>45^\circ$, asetabular kap anteversiyonu $>20^\circ$ ve eklemlenmiş komponent yüzeylerinin çapı $\leq 51,5\text{mm}$.

Bir çalışmada⁵⁸, asetabular inklinasyonun arttığı durumlarda kan kobalt ve krom düzeyleri de artmakta, ancak bu artış büyük implantı olan hastalarda krom düzeyleri açısından belirgin yükseklikte olmamıştır. Bu da büyük ve küçük çaplı implantlar arasında davranış farklılığı olabileceğini göstermektedir.

Küçük femoral komponent ($\leq 51\text{mm}$) kullanılmış hastaların kanındaki metal iyon düzeyleri daha büyük femoral komponent ($\geq 53\text{mm}$) yerleştirilen hastalardan daha yüksek bulunmuştur⁵⁸. Bu çalışmada, ilk gruptaki hastaların iyon düzeyleri ile

asetabular komponentin inklinasyonu ve anteversiyonu arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Bu ilişki daha büyük boyutlu implantlı hastalarda da saptanmamıştır. YR artroplastisi sonrası kandaki metal iyon düzeylerini düşürmek için cerrahi sırasında asetabular komponentin en uygun şekilde yerleştirilmesi gereklidir.

5.4 LENFOPENİ

Lenfopenisi olan hasta sayısı yetersiz olduğundan istatistiksel olarak metal iyon yüksekliği ile lenfopeni ilişkilendirmesi yapılamamıştır.

YR yapılmış bir çalışmada ²⁰, hastaların kanındaki lenfosit sayıları ile metal iyon düzeylerinin ilişkisi araştırılmış, total lenfosit sayısında, CD3+ T lenfosit ve CD8+ T lenfosit sayısında belirgin düşüş saptanmıştır. Ancak bu düşüşlerin hastada neden olduğu herhangi bir klinik sekel saptanmamıştır. Çalışmanın önemli bir özelliği T hücrelerinin karşılaştırıldığı kontrol grup hastalarının (POM TKA yapılmış) yaş ortalaması 63,5 iken protez hastalarının yaş ortalaması 54'tür, yaşla beraber T-hücre sayısında belirgin düşüş beklendiğinden gruplar arasındaki hücre sayısı farkı düşünülen daha fazladır. Ayrıca CD4+ T hücrelerinin (T-yardımcı), B-hücrelerinin (CD19+) ve doğal öldürücü (natural killer) hücrelerin (CD16+) sayılarının azalmadığı görülmüştür. Bu yüzden bu hastalarda kemik iliğinde genel bir etkilenimden söz edilemez.

5.5 HARRİS KALÇA SKORU VE FONKSİYON

Çalışmamızda, median Harris kalça skorları MOM YR, MOM TKA, bilateral MOM gruplarında çok iyi ve birbirine benzer olarak bulunmuştur. Harris kalça skoru orta veya kötü olan hastaların, sCo ve sMo değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca sCr düzeyleri yüksekliği düşük Harris kalça skorları daha zayıf bir şekilde ilişkilidir.

Bir çalışmaya göre ⁵³, bazal hasta aktivite düzeyi ile serum kobaltı ve kromu arasında ilişki saptanmamıştır. Aktivite düzeyindeki değişikliklerle beraber serum iyon düzeylerinde hiçbir etkin değişiklik görülmemiştir. Hatta yaş, cinsiyet, takip süresi, boy, kilo, vücut kütle indeksi, komponent baş boyutu ile serum kobalt ve krom düzeyleri arasında ilişki de saptanmamıştır.

İyi ve kötü fonksiyona sahip implantı olan hastalarda deri testleri ile belirlenmiş metal sensitivite insidansı %25, kabaca genel nüfusun iki katı olarak bulunmuştur. İmplant başarısızlığı olan hastalarda metal sensitivitesinin ortalama insidansı %50-60 civarındadır. Metal sensitivite insidansı ile implant kalış süresi, enfeksiyon, çıkarılış nedeni ve ağrı arasında açık bir ilişki saptanamamıştır. Bu noktada metal sensitivitesinin mi implant gevşemesine yol açtığı, yoksa implant gevşemesinin mi metal sensitivitesine yol açtığı net değildir.

Schmalzried ve arkadaşları POM yüzeyli TKA yapılmış hastalarda erkek cinsiyetin, boyun, kilonun ve aktivitenin aşınmada artış için risk faktörü olduğunu tanımlamıştır ²²⁴. Ancak diğer bir çalışmada ²²⁵ yazarlar, MOM TKA yapılmış hastalarda serum kobalt konsantrasyonu ile erkek cinsiyet, vücut kütle indeksi ve aktivite düzeyi arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Ayrıca kap inklınasyonunun, Harris kalça skorunun ve serum kreatinin değerlerinin (kronik böbrek yetmezliği olmayan durumlarda) serum kobalt düzeylerini etkilemediğini belirtmektedirler. Fakat serum kobalt düzeyi ile artan hasta yaşı arasında zayıf bir ilişki olduğunu bulmuşlardır ¹⁶.

Bir çalışmada, Harris kalça skoru ile metal iyon düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır ¹¹⁹. Benzer ilişki bizim çalışmamızda da saptanmıştır. Yüksek Harris kalça skorlu hastaların protezlerinin fonksiyonu ve mekaniği iyi olduğundan daha az metal iyon salınımına yol açtığını düşünmekteyiz.

5.6 BİLATERALİTE

Bilateralitenin metal iyon düzeylerine etkisini değerlendirmek için tek tarafa protez yapılan hastalar (YR ve TKA grupları) ile bilateral protezli hastaların metal iyon düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bilateral protezi olan hastalarda ölçülen her bir gruptaki median metal iyon düzeyleri tek taraflı MOM protezi olan hastalara göre beklendiği üzere daha yüksektir. Ancak bu yükseklik hiçbir grupta istatistiksel olarak belirgin bir biçimde anlamlı olmamıştır.

5.7 REVİZYON

Kontrollerine gelen ve çalışmaya katılan hastaların 8 tanesinde revizyon yapılmasına neden olan durumlar görülmüştür. Bu durumlar içerisinde aseptik

gevşeme, femur boyun kırığı, periprostetik kırık, metallozis, lokal doku reaksiyonu (ALVAL) mevcuttur. Sayıca YR grubunda 4, TKA grubunda 3 ve bilateral protezli grupta 1 hastadır. Revizyon yapılmış hastaların yüksek metal iyon düzeyleri ile revizyona yol açan patolojiler arasında ilişki araştırıldığında, gruplardaki hasta sayılarının azlığı nedeni ile gruplar arası değerlendirme yerine protezi olan tüm hastalar tek grup olarak değerlendirilmiştir. Tüm protezli hastalar içindeki toplam sayıyı kullanmak istatistiksel olarak daha karşılaştırılabilir olmayı sağlamıştır. Artan sCr, sCo, sMo düzeylerinin revizyon ile istatistiksel olarak belirgin bir şekilde ilişkili olduğu görülmüştür. Revizyon yapılmış ya da yapılacak hastaların serumdaki metal iyon düzeylerindeki yükselmelerin bu ilişkisi tanı ve tedavi stratejilerini geliştirmede yardımcı olabilir.

De Smet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ¹⁹⁸, metallozisli hastaların ortalama serum kobalt ve krom düzeyleri metallozis olmayanlara göre 10 kat daha fazla bulunmuştur. Femoral komponentte aşınma metallozis olanlarda, metallozis olmayanlara göre 5 kat daha fazladır. Yazarlar bu tip hastalarda, metal iyonlarının ölçümü ile erken tanısal tarama yapılabileceğini belirtmektedirler. Serum ve eklem sıvısında hem kobalt hem de krom düzeylerinin arasında yüksek bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmadan çıkan klinik mesaj, metal iyon ölçümünün tanı ve hasta takibinde değerli bir yardımcı araç olduğudur. Yazarlar, hasta takibinde metal iyon ölçümünün rutin yapılması gerektiğini ve beklenmeyen artışlarda hastaların dikkatle değerlendirilip izlenmeleri gerektiğini belirtmektedirler. Çünkü bu artışlar implantla veya hasta ile ilgili problemlerin olabileceğini göstermektedir.

Metal iyon düzeylerindeki yükselmelerin, düşük Harris kalça skorları ve revizyon yapılması ile ilişkisi, bu düzeylerin ölçülmesi ile bu sorunları katastrofik bir hale gelmeden tanımlanabileceğine dair yol göstermektedir. Yöntemlerin standart hale getirilmesi ve iyon düzeylerindeki sınırların belirlenmesi ile revizyon nedenlerinin erken tanısında fikir edinilebilecektir. Erken tanı sayesinde protezde ileri gevşeme ve kemik kaybı olmadan sorunlu implantlar saptanabilecek; bu sayede daha ileri tetkik yapılmadan, daha fazla ve pahalı malzeme kullanılmadan hastaların sorunları saptanıp giderilebilecektir.

6. SONUÇ

Serum düzeylerine göre YR hastalarının metal iyon seviyeleri (median sCr=1,99ppb, sCo=1,50ppb, sMo=0,29ppb) TKA yapılmışlardan (median sCr=1,73ppb, sCo=0,95ppb, sMo=0,16ppb) daha yüksek saptanmıştır. İdrar numunelerinde ise TKA'lı hastaların (median iCr=2,18ppb, iCo=6,22ppb, iMo=19,92ppb) metal iyon düzeyleri YR'lılardan (median iCr=2,01ppb, iCo=4,74ppb, iMo=16,87ppb) daha yüksek saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak protezler arasındaki çap farkına bağlı metal iyon seviyelerindeki değişimler belirgin değildir.

Protezli hastalarda revizyon etiyojisine sahip olmak ile hastaların serumlarındaki yüksek metal iyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (p değerleri sCr için 0,009; sCo için <0,001; sMo için <0,001). Sonuç olarak aseptik gevşeme görülen hastalarda serum metal iyonlarının düzeyleri istatistiksel olarak belirgin yüksek çıkması, metal iyon düzeylerinin bu sorunları öngörmede prediktif olabileceğini göstermektedir.

Belli periyotlarda metal iyon düzeyi taraması yapılarak ani artışlarda şüphelenilip klinik ve radyolojik bulgular ile desteklenip daha ileri tetkiksel girişim gerekliliği ortaya konulabilir.

Diğer bir açıdan eğer klinik ya da radyolojik değerlendirmeler sonucu tanıda şüphe kalıyorsa, bu değerlendirmeleri tamamlayıcı yöntem olarak serumda metal iyon düzeyleri bakılabilir. Bu sayede bazı revizyon nedenlerinin, mekanik ya da histolojik problemlerin erken tanısı gerçekleştirilebilir, risk altındaki hastalar daha yakın izlenerek yine sorunların erken saptanması sağlanabilir, ya da ileri tanı-tedavi stratejileri ve algoritmalar geliştirilebilir. Bunun sağlanabilmesi için metal iyon düzeyi ölçümlerinin gerek metodolojik gerekse zamanlama açısından standardize edilmesi, kritik metal iyon düzeylerinin genel ve bireysel sınırlarının belirlenmesi, hasta kayıtlarının çok iyi tutulması gerekmektedir.

Metodolojinin ve değerlendirmelerin doğruluğunu ve tekrar edilebilirliğini arttırmak için çalışmaların geniş hasta serileriyle yapılması önemlidir. Bu ilerlemeyi yakalayabilmek için çok merkezli bir ulusal veri ağı ve artroplastik kayıt sistemi geliştirmek gereklidir.

7. KAYNAKLAR

1. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, et al: Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 84-A:171-177, 2002.
2. Kim YG, Kim SY, Park BC, et al: Uncemented Harris-Galante total hip arthroplasty in patients with osteonecrosis of the femoral head. A 10-16-year follow-up study. *Acta Orthop* 76:42-48, 2005.
3. Gonzalez Della Valle A, Su E, Zoppi A, et al: Wear and periprosthetic osteolysis in a match-paired study of modular and nonmodular uncemented acetabular cups. *J Arthroplasty* 19:972-977, 2004.
4. Valle AG, Zoppi A, Peterson MG, et al: Clinical and radiographic results associated with a modern, cementless modular cup design in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 86-A:1998-2004, 2004.
5. Sieber HP, Rieker CB, Kottig P: Analysis of 118 second-generation metal-on-metal retrieved hip implants. *J Bone Joint Surg Br* 81:46-50, 1999.
6. Jazrawi LM, Kummer FJ, DiCesare PE: Alternative bearing surfaces for total joint arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 6:198-203, 1998.
7. Silva M, Heisel C, Schmalzried TP: Metal-on-metal total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*:53-61, 2005.
8. Anissian HL, Stark A, Good V, et al: The wear pattern in metal-on-metal hip prostheses. *J Biomed Mater Res* 58:673-678, 2001.
9. Granchi D, Savarino L, Ciapetti G, et al: Immunological changes in patients with primary osteoarthritis of the hip after total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 85:758-764, 2003.
10. Bizot P, Nizard R, Hamadouche M, et al: Prevention of wear and osteolysis: alumina-on-alumina bearing. *Clin Orthop Relat Res*:85-93, 2001.
11. Savarino L, Greco M, Cenni E, et al: Differences in ion release after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement. Medium-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 88:472-476, 2006.
12. Horiguchi H, Oguma E, Nomoto S, et al: Acute exposure to cobalt induces transient methemoglobinuria in rats. *Toxicol Lett* 151:459-466, 2004.
13. Stangl GI, Schwarz FJ, Kirchgessner M: Cobalt deficiency effects on trace elements, hormones and enzymes involved in energy metabolism of cattle. *Int J Vitam Nutr Res* 69:120-126, 1999.
14. Barceloux DG: Cobalt. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:201-206, 1999.
15. Hart AJ, Skinner JA, Winship P, et al: Circulating levels of cobalt and chromium from metal-on-metal hip replacement are associated with CD8+ T-cell lymphopenia. *J Bone Joint Surg Br* 91:835-842, 2009.
16. Brodner W, Bitzan P, Meisinger V, et al: Serum cobalt levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 85-A:2168-2173, 2003.
17. Barceloux DG: Chromium. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:173-194, 1999.
18. Barceloux DG: Molybdenum. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:231-237, 1999.
19. Ani M, Moshtaghi AA: The effect of chromium on parameters related to iron metabolism. *Biol Trace Elem Res* 32:57-64, 1992.

20. Hart AJ, Hester T, Sinclair K, et al: The association between metal ions from hip resurfacing and reduced T-cell counts. *J Bone Joint Surg Br* 88:449-454, 2006.
21. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, et al: Effects of metal ions on white blood cells of patients with failed total joint arthroplasties. *J Biomed Mater Res* 47:543-550, 1999.
22. Kametani K, Nagata T: Quantitative elemental analysis on aluminum accumulation by HVTEM-EDX in liver tissues of mice orally administered with aluminum chloride. *Med Mol Morphol* 39:97-105, 2006.
23. Oliveira H, Santos TM, Ramalho-Santos J, et al: Histopathological effects of hexavalent chromium in mouse kidney. *Bull Environ Contam Toxicol* 76:977-983, 2006.
24. Bonde JP, Vittinghus E: Urinary excretion of proteins among metal welders. *Hum Exp Toxicol* 15:1-4, 1996.
25. Nemery B: Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J* 3:202-219, 1990.
26. Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, et al: Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies. *Am J Ind Med* 43:350-360, 2003.
27. Yokel RA: The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology* 21:813-828, 2000.
28. Travacio M, Polo JM, Llesuy S: Chromium (VI) induces oxidative stress in the mouse brain. *Toxicology* 162:139-148, 2001.
29. Vermes C, Glant TT, Hallab NJ, et al: The potential role of the osteoblast in the development of periprosthetic osteolysis: review of in vitro osteoblast responses to wear debris, corrosion products, and cytokines and growth factors. *J Arthroplasty* 16:95-100, 2001.
30. Murthy RC, Junaid M, Saxena DK: Ovarian dysfunction in mice following chromium (VI) exposure. *Toxicol Lett* 89:147-154, 1996.
31. Brock T, Stopford W: Bioaccessibility of metals in human health risk assessment: evaluating risk from exposure to cobalt compounds. *J Environ Monit* 5:71N-76N, 2003.
32. Khosla PK, Murthy KS, Tewari HK: Retinal toxicity of trace elements. *Indian J Ophthalmol* 35:311-314, 1987.
33. Steens W, von Foerster G, Katzer A: Severe cobalt poisoning with loss of sight after ceramic-metal pairing in a hip--a case report. *Acta Orthop* 77:830-832, 2006.
34. Hallab N, Merritt K, Jacobs JJ: Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 83-A:428-436, 2001.
35. Elbetieha A, Al-Hamood MH: Long-term exposure of male and female mice to trivalent and hexavalent chromium compounds: effect on fertility. *Toxicology* 116:39-47, 1997.
36. Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, et al: Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health* 47:424-430, 2005.
37. Domingo JL: Metal-induced developmental toxicity in mammals: a review. *J Toxicol Environ Health* 42:123-141, 1994.

38. Bonde JP: The risk of male subfecundity attributable to welding of metals. Studies of semen quality, infertility, fertility, adverse pregnancy outcome and childhood malignancy. *Int J Androl* 16 Suppl 1:1-29, 1993.
39. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, et al: Male-mediated spontaneous abortion among spouses of stainless steel welders. *Scand J Work Environ Health* 26:187-192, 2000.
40. Meldrum R, Feinberg JR, Capello WN, et al: Clinical outcome and incidence of pregnancy after bipolar and total hip arthroplasty in young women. *J Arthroplasty* 18:879-885, 2003.
41. Ladon D, Doherty A, Newson R, et al: Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19:78-83, 2004.
42. Cole P, Rodu B: Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 43:225-231, 2005.
43. Visuri TI, Pukkala E, Pulkkinen P, et al: Cancer incidence and causes of death among total hip replacement patients: a review based on Nordic cohorts with a special emphasis on metal-on-metal bearings. *Proc Inst Mech Eng H* 220:399-407, 2006.
44. Argenson JN, Flecher X, Parratte S, et al: Anatomy of the dysplastic hip and consequences for total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 465:40-45, 2007.
45. Heller MO, Bergmann G, Deuretzbacher G, et al: Musculo-skeletal loading conditions at the hip during walking and stair climbing. *J Biomech* 34:883-893, 2001.
46. Stans AA, Pagnano MW, Shaughnessy WJ, et al: Results of total hip arthroplasty for Crowe Type III developmental hip dysplasia. *Clin Orthop Relat Res*:149-157, 1998.
47. Charles MN, Bourne RB, Davey JR, et al: Soft-tissue balancing of the hip: the role of femoral offset restoration. *Instr Course Lect* 54:131-141, 2005.
48. Stewart T, Tipper J, Streicher R, et al: Long-term wear of HIPed alumina on alumina bearings for THR under microseparation conditions. *J Mater Sci Mater Med* 12:1053-1056, 2001.
49. Fisher J, Jin Z, Tipper J, et al: Tribology of alternative bearings. *Clin Orthop Relat Res* 453:25-34, 2006.
50. Clarke MT, Lee PT, Arora A, et al: Levels of metal ions after small- and large-diameter metal-on-metal hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 85:913-917, 2003.
51. Liu F, Jin Z, Roberts P, et al: Importance of head diameter, clearance, and cup wall thickness in elastohydrodynamic lubrication analysis of metal-on-metal hip resurfacing prostheses. *Proc Inst Mech Eng H* 220:695-704, 2006.
52. De Haan R, Campbell PA, Su EP, et al: Revision of metal-on-metal resurfacing arthroplasty of the hip: the influence of malpositioning of the components. *J Bone Joint Surg Br* 90:1158-1163, 2008.
53. Heisel C, Silva M, Skipor AK, et al: The relationship between activity and ions in patients with metal-on-metal bearing hip prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 87:781-787, 2005.
54. Pandit H, Glyn-Jones S, McLardy-Smith P, et al: Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 90:847-851, 2008.

55. Brodner W, Grubl A, Jankovsky R, et al: Cup inclination and serum concentration of cobalt and chromium after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19:66-70, 2004.
56. Campbell P, Beaulé PE, Ebramzadeh E, et al: The John Charnley Award: a study of implant failure in metal-on-metal surface arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 453:35-46, 2006.
57. De Haan R, Pattyn C, Gill HS, et al: Correlation between inclination of the acetabular component and metal ion levels in metal-on-metal hip resurfacing replacement. *J Bone Joint Surg Br* 90:1291-1297, 2008.
58. Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, et al: The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 90:1143-1151, 2008.
59. Udofia IJ, Jin ZM: Elastohydrodynamic lubrication analysis of metal-on-metal hip-resurfacing prostheses. *J Biomech* 36:537-544, 2003.
60. Willert HG, Semlitsch M: Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res* 11:157-164, 1977.
61. Willert HG, Semlitsch M: Tissue reactions to plastic and metallic wear products of joint endoprostheses. *Clin Orthop Relat Res*:4-14, 1996.
62. Harris WH, Schiller AL, Scholler JM, et al: Extensive localized bone resorption in the femur following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 58:612-618, 1976.
63. Galante J, Rostoker W, Lueck R, et al: Sintered fiber metal composites as a basis for attachment of implants to bone. *J Bone Joint Surg Am* 53:101-114, 1971.
64. Lazennec JY, Boyer P, Poupon J, et al: Outcome and serum ion determination up to 11 years after implantation of a cemented metal-on-metal hip prosthesis. *Acta Orthop* 80:168-173, 2009.
65. Clarke IC, Donaldson T, Bowsher JG, et al: Current concepts of metal-on-metal hip resurfacing. *Orthop Clin North Am* 36:143-162, viii, 2005.
66. Grigoris P, Roberts P, Panousis K, et al: The evolution of hip resurfacing arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 36:125-134, vii, 2005.
67. Beaulé PE, Dorey FJ, Le Duff MJ, et al: Risk factors affecting outcome of metal-on-metal surface arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res*:87-93, 2004.
68. Shimmin AJ, Bare J, Back DL: Complications associated with hip resurfacing arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 36:187-193, ix, 2005.
69. Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, et al: A novel method of cross-linking ultra-high-molecular-weight polyethylene to improve wear, reduce oxidation, and retain mechanical properties. Recipient of the 1999 HAP Paul Award. *J Arthroplasty* 16:149-160, 2001.
70. Oral E, Christensen SD, Malhi AS, et al: Wear resistance and mechanical properties of highly cross-linked, ultrahigh-molecular weight polyethylene doped with vitamin E. *J Arthroplasty* 21:580-591, 2006.
71. Bragdon CR, Kwon YM, Geller JA, et al: Minimum 6-year followup of highly cross-linked polyethylene in THA. *Clin Orthop Relat Res* 465:122-127, 2007.
72. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et al: The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 91:128-133, 2009.

73. Long WT, Dorr LD, Gendelman V: An American experience with metal-on-metal total hip arthroplasties: a 7-year follow-up study. *J Arthroplasty* 19:29-34, 2004.
74. Clarke IC, Good V, Williams P, et al: Ultra-low wear rates for rigid-on-rigid bearings in total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 214:331-347, 2000.
75. Huo MH, Gilbert NF: What's new in hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 87:2133-2146, 2005.
76. Dowson D, Hardaker C, Flett M, et al: A hip joint simulator study of the performance of metal-on-metal joints: Part II: design. *J Arthroplasty* 19:124-130, 2004.
77. Jacobsson SA, Djerf K, Wahlstrom O: Twenty-year results of McKee-Farrar versus Charnley prosthesis. *Clin Orthop Relat Res*:S60-68, 1996.
78. Campbell P, Shimmin A, Walter L, et al: Metal sensitivity as a cause of groin pain in metal-on-metal hip resurfacing. *J Arthroplasty* 23:1080-1085, 2008.
79. Jacobs JJ, Hallab NJ: Loosening and osteolysis associated with metal-on-metal bearings: A local effect of metal hypersensitivity? *J Bone Joint Surg Am* 88:1171-1172, 2006.
80. Mikhael MM, Hanssen AD, Sierra RJ: Failure of metal-on-metal total hip arthroplasty mimicking hip infection. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am* 91:443-446, 2009.
81. Delaunay CP, Bonomet F, Clavert P, et al: THA using metal-on-metal articulation in active patients younger than 50 years. *Clin Orthop Relat Res* 466:340-346, 2008.
82. Daniel J, Pynsent PB, McMinn DJ: Metal-on-metal resurfacing of the hip in patients under the age of 55 years with osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Br* 86:177-184, 2004.
83. Amstutz HC, Ball ST, Le Duff MJ, et al: Resurfacing THA for patients younger than 50 year: results of 2- to 9-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 460:159-164, 2007.
84. Pollard TC, Baker RP, Eastaugh-Waring SJ, et al: Treatment of the young active patient with osteoarthritis of the hip. A five- to seven-year comparison of hybrid total hip arthroplasty and metal-on-metal resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 88:592-600, 2006.
85. Naal FD, Maffiuletti NA, Munzinger U, et al: Sports after hip resurfacing arthroplasty. *Am J Sports Med* 35:705-711, 2007.
86. Mont MA, Ragland PS, Etienne G, et al: Hip resurfacing arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 14:454-463, 2006.
87. Amstutz HC: Hip resurfacing arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 14:452-453, 2006.
88. Beaulé PE, Antoniadou J: Patient selection and surgical technique for surface arthroplasty of the hip. *Orthop Clin North Am* 36:177-185, viii-ix, 2005.
89. Amstutz HC, Campbell P, Le Duff MJ: Metal-on-metal hip resurfacing: what have we learned? *Instr Course Lect* 56:149-161, 2007.
90. MacDonald SJ: Can a safe level for metal ions in patients with metal-on-metal total hip arthroplasties be determined? *J Arthroplasty* 19:71-77, 2004.
91. McGrath MS, Marker DR, Seyler TM, et al: Surface replacement is comparable to primary total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 467:94-100, 2009.

92. Coleman RF, Herrington J, Scales JT: Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. *Br Med J* 1:527-529, 1973.
93. Merritt K, Brown SA: Release of hexavalent chromium from corrosion of stainless steel and cobalt-chromium alloys. *J Biomed Mater Res* 29:627-633, 1995.
94. Daniel J, Ziaee H, Salama A, et al: The effect of the diameter of metal-on-metal bearings on systemic exposure to cobalt and chromium. *J Bone Joint Surg Br* 88:443-448, 2006.
95. MacDonald SJ: Metal-on-metal total hip arthroplasty: the concerns. *Clin Orthop Relat Res*:86-93, 2004.
96. MacDonald SJ, Brodner W, Jacobs JJ: A consensus paper on metal ions in metal-on-metal hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 19:12-16, 2004.
97. Streicher RM, Semlitsch M, Schon R, et al: Metal-on-metal articulation for artificial hip joints: laboratory study and clinical results. *Proc Inst Mech Eng H* 210:223-232, 1996.
98. Daniel J, Ziaee H, Kamali A, et al: Ten-year results of a double-heat-treated metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Br* 92:20-27, 2010.
99. Daniel J, Ziaee H, Kamali A, et al: What are the risks accompanying the reduced wear benefit of low-clearance hip resurfacing? *Clin Orthop Relat Res* 470:2800-2809, 2012.
100. Dowson D, Hardaker C, Flett M, et al: A hip joint simulator study of the performance of metal-on-metal joints: Part I: the role of materials. *J Arthroplasty* 19:118-123, 2004.
101. Rieker CB, Schon R, Konrad R, et al: Influence of the clearance on in-vitro tribology of large diameter metal-on-metal articulations pertaining to resurfacing hip implants. *Orthop Clin North Am* 36:135-142, vii, 2005.
102. Liu F, Jin ZM, Hirt F, et al: Effect of wear of bearing surfaces on elastohydrodynamic lubrication of metal-on-metal hip implants. *Proc Inst Mech Eng H* 219:319-328, 2005.
103. Ito H, Minami A, Matsuno T, et al: The sphericity of the bearing surface in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 16:1024-1029, 2001.
104. Smith SL, Dowson D, Goldsmith AA: The effect of femoral head diameter upon lubrication and wear of metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 215:161-170, 2001.
105. Schey JA: Systems view of optimizing metal on metal bearings. *Clin Orthop Relat Res*:S115-127, 1996.
106. Vendittoli PA, Mottard S, Roy AG, et al: Chromium and cobalt ion release following the Durom high carbon content, forged metal-on-metal surface replacement of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 89:441-448, 2007.
107. Schaffer AW, Pilger A, Engelhardt C, et al: Increased blood cobalt and chromium after total hip replacement. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:839-844, 1999.
108. Daniel J, Ziaee H, Pradhan C, et al: Six-year results of a prospective study of metal ion levels in young patients with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 91:176-179, 2009.
109. Maezawa K, Nozawa M, Yuasa T, et al: Seven years of chronological changes of serum chromium levels after Metasul metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 25:1196-1200, 2010.

110. Muniz CS, Fernandez-Martin JL, Marchante-Gayon JM, et al: Reference values for trace and ultratrace elements in human serum determined by double-focusing ICP-MS. *Biol Trace Elem Res* 82:259-272, 2001.
111. Skipor AK, Campbell PA, Patterson LM, et al: Serum and urine metal levels in patients with metal-on-metal surface arthroplasty. *J Mater Sci Mater Med* 13:1227-1234, 2002.
112. Masse A, Bosetti M, Buratti C, et al: Ion release and chromosomal damage from total hip prostheses with metal-on-metal articulation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 67:750-757, 2003.
113. Merritt K, Brown SA: Distribution of cobalt chromium wear and corrosion products and biologic reactions. *Clin Orthop Relat Res*:S233-243, 1996.
114. Bitsch RG, Zamorano M, Loidolt T, et al: Ion production and excretion in a patient with a metal-on-metal bearing hip prosthesis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 89:2758-2763, 2007.
115. Brodner W, Grohs JG, Bitzan P, et al: [Serum cobalt and serum chromium level in 2 patients with chronic renal failure after total hip prosthesis implantation with metal-metal gliding contact]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 138:425-429, 2000.
116. Park YS, Moon YW, Lim SJ, et al: Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 87:1515-1521, 2005.
117. Boardman DR, Middleton FR, Kavanagh TG: A benign psoas mass following metal-on-metal resurfacing of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 88:402-404, 2006.
118. Antoniou J, Zukor DJ, Mwale F, et al: Metal ion levels in the blood of patients after hip resurfacing: a comparison between twenty-eight and thirty-six-millimeter-head metal-on-metal prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 90 Suppl 3:142-148, 2008.
119. Moroni A, Savarino L, Cadossi M, et al: Does ion release differ between hip resurfacing and metal-on-metal THA? *Clin Orthop Relat Res* 466:700-707, 2008.
120. Witzleb WC, Ziegler J, Krummenauer F, et al: Exposure to chromium, cobalt and molybdenum from metal-on-metal total hip replacement and hip resurfacing arthroplasty. *Acta Orthop* 77:697-705, 2006.
121. Hart AJ, Buddhdev P, Winship P, et al: Cup inclination angle of greater than 50 degrees increases whole blood concentrations of cobalt and chromium ions after metal-on-metal hip resurfacing. *Hip Int* 18:212-219, 2008.
122. Jacobs JJ, Skipor AK, Doorn PF, et al: Cobalt and chromium concentrations in patients with metal on metal total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res*:S256-263, 1996.
123. Savarino L, Granchi D, Ciapetti G, et al: Ion release in stable hip arthroplasties using metal-on-metal articulating surfaces: a comparison between short- and medium-term results. *J Biomed Mater Res A* 66:450-456, 2003.
124. Shukla R, Bansal V, Chaudhary M, et al: Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir* 21:10644-10654, 2005.

125. Trindade MC, Lind M, Sun D, et al: In vitro reaction to orthopaedic biomaterials by macrophages and lymphocytes isolated from patients undergoing revision surgery. *Biomaterials* 22:253-259, 2001.
126. Daley B, Doherty AT, Fairman B, et al: Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *J Bone Joint Surg Br* 86:598-606, 2004.
127. Soloviev A, Schwarz EM, Darowish M, et al: Sphingomyelinase mediates macrophage activation by titanium particles independent of phagocytosis: a role for free radicals, NFkappaB, and TNFalpha. *J Orthop Res* 23:1258-1265, 2005.
128. Haynes DR, Crotti TN, Haywood MR: Corrosion of and changes in biological effects of cobalt chrome alloy and 316L stainless steel prosthetic particles with age. *J Biomed Mater Res* 49:167-175, 2000.
129. Lohmann CH, Schwartz Z, Koster G, et al: Phagocytosis of wear debris by osteoblasts affects differentiation and local factor production in a manner dependent on particle composition. *Biomaterials* 21:551-561, 2000.
130. Keegan GM, Learmonth ID, Case CP: Orthopaedic metals and their potential toxicity in the arthroplasty patient: A review of current knowledge and future strategies. *J Bone Joint Surg Br* 89:567-573, 2007.
131. Bozic KJ, Kurtz S, Lau E, et al: The epidemiology of bearing surface usage in total hip arthroplasty in the United States. *J Bone Joint Surg Am* 91:1614-1620, 2009.
132. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al: Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 87:28-36, 2005.
133. Hallab N: Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. *J Clin Rheumatol* 7:215-218, 2001.
134. Milosev I, Trebse R, Kovac S, et al: Survivorship and retrieval analysis of Sikomet metal-on-metal total hip replacements at a mean of seven years. *J Bone Joint Surg Am* 88:1173-1182, 2006.
135. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, et al: Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. A prospective, controlled, longitudinal study. *J Bone Joint Surg Am* 80:1447-1458, 1998.
136. Jacobs JJ, Urban RM, Hallab NJ, et al: Metal-on-metal bearing surfaces. *J Am Acad Orthop Surg* 17:69-76, 2009.
137. Hallab NJ, Jacobs JJ, Skipor A, et al: Systemic metal-protein binding associated with total joint replacement arthroplasty. *J Biomed Mater Res* 49:353-361, 2000.
138. Hallab NJ, Anderson S, Stafford T, et al: Lymphocyte responses in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 23:384-391, 2005.
139. Davies AP, Willert HG, Campbell PA, et al: An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 87:18-27, 2005.
140. Iida H, Kaneda E, Takada H, et al: Metallosis due to impingement between the socket and the femoral neck in a metal-on-metal bearing total hip prosthesis. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 81:400-403, 1999.

141. Korovessis P, Petsinis G, Repanti M, et al: Metallosis after contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty. Five to nine-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am* 88:1183-1191, 2006.
142. Evans EM, Freeman MA, Miller AJ, et al: Metal sensitivity as a cause of bone necrosis and loosening of the prosthesis in total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 56-B:626-642, 1974.
143. Elves MW, Wilson JN, Scales JT, et al: Incidence of metal sensitivity in patients with total joint replacements. *Br Med J* 4:376-378, 1975.
144. Campbell P, Shen FW, McKellop H: Biologic and tribologic considerations of alternative bearing surfaces. *Clin Orthop Relat Res*:98-111, 2004.
145. Dumbleton JH, Manley MT: Metal-on-Metal total hip replacement: what does the literature say? *J Arthroplasty* 20:174-188, 2005.
146. Watters TS, Eward WC, Hallows RK, et al: Pseudotumor with superimposed periprosthetic infection following metal-on-metal total hip arthroplasty: a case report. *J Bone Joint Surg Am* 92:1666-1669, 2010.
147. Engh CA, Jr., Ho H, Engh CA: Metal-on-metal hip arthroplasty: does early clinical outcome justify the chance of an adverse local tissue reaction? *Clin Orthop Relat Res* 468:406-412, 2010.
148. Catelas I, Campbell PA, Bobyn JD, et al: Wear particles from metal-on-metal total hip replacements: effects of implant design and implantation time. *Proc Inst Mech Eng H* 220:195-208, 2006.
149. Brown C, Williams S, Tipper JL, et al: Characterisation of wear particles produced by metal on metal and ceramic on metal hip prostheses under standard and microseparation simulation. *J Mater Sci Mater Med* 18:819-827, 2007.
150. Catelas I, Medley JB, Campbell PA, et al: Comparison of in vitro with in vivo characteristics of wear particles from metal-metal hip implants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 70:167-178, 2004.
151. Engh CA, Massin P, Suthers KE: Roentgenographic assessment of the biologic fixation of porous-surfaced femoral components. *Clin Orthop Relat Res*:107-128, 1990.
152. Older J: Charnley low-friction arthroplasty: a worldwide retrospective review at 15 to 20 years. *J Arthroplasty* 17:675-680, 2002.
153. Messer RL, Lucas LC: Localization of metallic ions with gingival fibroblast subcellular fractions. *J Biomed Mater Res* 59:466-472, 2002.
154. Harris HH, Levina A, Dillon CT, et al: Time-dependent uptake, distribution and biotransformation of chromium(VI) in individual and bulk human lung cells: application of synchrotron radiation techniques. *J Biol Inorg Chem* 10:105-118, 2005.
155. Forbes JR, Gros P: Iron, manganese, and cobalt transport by Nramp1 (Slc11a1) and Nramp2 (Slc11a2) expressed at the plasma membrane. *Blood* 102:1884-1892, 2003.
156. Clodfelder BJ, Vincent JB: The time-dependent transport of chromium in adult rats from the bloodstream to the urine. *J Biol Inorg Chem* 10:383-393, 2005.
157. De Cremer K, Van Hulle M, Chery C, et al: Fractionation of vanadium complexes in serum, packed cells and tissues of Wistar rats by means of gel filtration and anion-exchange chromatography. *J Biol Inorg Chem* 7:884-890, 2002.

158. Hallab NJ, Anderson S, Caicedo M, et al: Effects of soluble metals on human peri-implant cells. *J Biomed Mater Res A* 74:124-140, 2005.
159. Huk OL, Catelas I, Mwale F, et al: Induction of apoptosis and necrosis by metal ions in vitro. *J Arthroplasty* 19:84-87, 2004.
160. Hanawa T, Kaga M, Itoh Y, et al: Cytotoxicities of oxides, phosphates and sulphides of metals. *Biomaterials* 13:20-24, 1992.
161. Zhitkovich A, Shrager S, Messer J: Reductive metabolism of Cr(VI) by cysteine leads to the formation of binary and ternary Cr--DNA adducts in the absence of oxidative DNA damage. *Chem Res Toxicol* 13:1114-1124, 2000.
162. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al: Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160:1-40, 2006.
163. Lloyd DR, Phillips DH, Carmichael PL: Generation of putative intrastrand cross-links and strand breaks in DNA by transition metal ion-mediated oxygen radical attack. *Chem Res Toxicol* 10:393-400, 1997.
164. Petit A, Mwale F, Tkaczyk C, et al: Induction of protein oxidation by cobalt and chromium ions in human U937 macrophages. *Biomaterials* 26:4416-4422, 2005.
165. Pourahmad J, O'Brien PJ, Jokar F, et al: Carcinogenic metal induced sites of reactive oxygen species formation in hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 17:803-810, 2003.
166. Witkiewicz-Kucharczyk A, Bal W: Damage of zinc fingers in DNA repair proteins, a novel molecular mechanism in carcinogenesis. *Toxicol Lett* 162:29-42, 2006.
167. Chen F, Shi X: Intracellular signal transduction of cells in response to carcinogenic metals. *Crit Rev Oncol Hematol* 42:105-121, 2002.
168. Bhamra MS, Case CP: Biological effects of metal-on-metal hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 220:379-384, 2006.
169. Schins RP: Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers. *Inhal Toxicol* 14:57-78, 2002.
170. Xie H, Holmes AL, Wise SS, et al: Lead chromate-induced chromosome damage requires extracellular dissolution to liberate chromium ions but does not require particle internalization or intracellular dissolution. *Chem Res Toxicol* 17:1362-1367, 2004.
171. Bagchi D, Stohs SJ, Downs BW, et al: Cytotoxicity and oxidative mechanisms of different forms of chromium. *Toxicology* 180:5-22, 2002.
172. Seoane AI, Dulout FN: Genotoxic ability of cadmium, chromium and nickel salts studied by kinetochore staining in the cytokinesis-blocked micronucleus assay. *Mutat Res* 490:99-106, 2001.
173. De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D: Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res* 533:135-152, 2003.
174. Coen N, Kadhim MA, Wright EG, et al: Particulate debris from a titanium metal prosthesis induces genomic instability in primary human fibroblast cells. *Br J Cancer* 88:548-552, 2003.
175. Coen N, Mothersill C, Kadhim M, et al: Heavy metals of relevance to human health induce genomic instability. *J Pathol* 195:293-299, 2001.
176. Goodfellow J: Malignancy and joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 74:645, 1992.

177. Doherty AT, Howell RT, Ellis LA, et al: Increased chromosome translocations and aneuploidy in peripheral blood lymphocytes of patients having revision arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 83:1075-1081, 2001.
178. Case CP: Chromosomal changes after surgery for joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 83:1093-1095, 2001.
179. Davies AP, Sood A, Lewis AC, et al: Metal-specific differences in levels of DNA damage caused by synovial fluid recovered at revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 87:1439-1444, 2005.
180. Reynolds M, Peterson E, Quievryn G, et al: Human nucleotide excision repair efficiently removes chromium-DNA phosphate adducts and protects cells against chromate toxicity. *J Biol Chem* 279:30419-30424, 2004.
181. Visuri T, Pukkala E, Paavolainen P, et al: Cancer risk after metal on metal and polyethylene on metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*:S280-289, 1996.
182. Nyren O, McLaughlin JK, Gridley G, et al: Cancer risk after hip replacement with metal implants: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 87:28-33, 1995.
183. Gillespie WJ, Frampton CM, Henderson RJ, et al: The incidence of cancer following total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 70:539-542, 1988.
184. Mathiesen EB, Ahlbom A, Bermann G, et al: Total hip replacement and cancer. A cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 77:345-350, 1995.
185. Signorello LB, Ye W, Fryzek JP, et al: Nationwide study of cancer risk among hip replacement patients in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 93:1405-1410, 2001.
186. Ziaee H, Daniel J, Datta AK, et al: Transplacental transfer of cobalt and chromium in patients with metal-on-metal hip arthroplasty: a controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 89:301-305, 2007.
187. Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM: Corrosion of metal orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 80:268-282, 1998.
188. Doorn PF, Campbell PA, Worrall J, et al: Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res* 42:103-111, 1998.
189. Elfick AP, Green SM, Krikler S, et al: The nature and dissemination of UHMWPE wear debris retrieved from periprosthetic tissue of THR. *J Biomed Mater Res A* 65:95-108, 2003.
190. Milosev I, Metikos-Hukovic M, Strehblow HH: Passive film on orthopaedic TiAlV alloy formed in physiological solution investigated by X-ray photoelectron spectroscopy. *Biomaterials* 21:2103-2113, 2000.
191. Okazaki Y, Gotoh E: Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials* 26:11-21, 2005.
192. Lewis AC, Heard PJ: The effects of calcium phosphate deposition upon corrosion of CoCr alloys and the potential for implant failure. *J Biomed Mater Res A* 75:365-373, 2005.
193. Lewis AC, Kilburn MR, Heard PJ, et al: The entrapment of corrosion products from CoCr implant alloys in the deposits of calcium phosphate: a comparison of serum, synovial fluid, albumin, EDTA, and water. *J Orthop Res* 24:1587-1596, 2006.

194. Brien WW, Salvati EA, Betts F, et al: Metal levels in cemented total hip arthroplasty. A comparison of well-fixed and loose implants. *Clin Orthop Relat Res*:66-74, 1992.
195. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, et al: Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 82:457-476, 2000.
196. Case CP, Langkamer VG, James C, et al: Widespread dissemination of metal debris from implants. *J Bone Joint Surg Br* 76:701-712, 1994.
197. Olmedo DG, Tasat D, Guglielmotti MB, et al: Titanium transport through the blood stream. An experimental study on rats. *J Mater Sci Mater Med* 14:1099-1103, 2003.
198. De Smet K, De Haan R, Calistri A, et al: Metal ion measurement as a diagnostic tool to identify problems with metal-on-metal hip resurfacing. *J Bone Joint Surg Am* 90 Suppl 4:202-208, 2008.
199. Malviya A, Holland JP: Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacing: 10-year Newcastle experience. *Acta Orthop Belg* 75:477-483, 2009.
200. Kwon YM, Xia Z, Glyn-Jones S, et al: Dose-dependent cytotoxicity of clinically relevant cobalt nanoparticles and ions on macrophages in vitro. *Biomed Mater* 4:025018, 2009.
201. Rossipal E, Krachler M, Li F, et al: Investigation of the transport of trace elements across barriers in humans: studies of placental and mammary transfer. *Acta Paediatr* 89:1190-1195, 2000.
202. Brodner W, Grohs JG, Bancher-Todesca D, et al: Does the placenta inhibit the passage of chromium and cobalt after metal-on-metal total hip arthroplasty? *J Arthroplasty* 19:102-106, 2004.
203. Allen MJ, Myer BJ, Millett PJ, et al: The effects of particulate cobalt, chromium and cobalt-chromium alloy on human osteoblast-like cells in vitro. *J Bone Joint Surg Br* 79:475-482, 1997.
204. Maloney WJ, Smith RL, Castro F, et al: Fibroblast response to metallic debris in vitro. Enzyme induction cell proliferation, and toxicity. *J Bone Joint Surg Am* 75:835-844, 1993.
205. Ingham E, Fisher J: The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 26:1271-1286, 2005.
206. Daniel J, Ziaee H, Pradhan C, et al: Blood and urine metal ion levels in young and active patients after Birmingham hip resurfacing arthroplasty: four-year results of a prospective longitudinal study. *J Bone Joint Surg Br* 89:169-173, 2007.
207. Malviya A, Ramaskandhan J, Holland JP, et al: Metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 92:1675-1683, 2010.
208. Fisher J, Hu XQ, Stewart TD, et al: Wear of surface engineered metal-on-metal hip prostheses. *J Mater Sci Mater Med* 15:225-235, 2004.
209. Williams S, Isaac G, Hatto P, et al: Comparative wear under different conditions of surface-engineered metal-on-metal bearings for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19:112-117, 2004.
210. Williams S, Tipper JL, Ingham E, et al: In vitro analysis of the wear, wear debris and biological activity of surface-engineered coatings for use in metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 217:155-163, 2003.

211. Scholes SC, Unsworth A: The tribology of metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 220:183-194, 2006.
212. Affatato S, Spinelli M, Zavalloni M, et al: Predictive role of the lambda ratio in the evaluation of metal-on-metal total hip replacement. *Proc Inst Mech Eng H* 222:617-628, 2008.
213. Liu F, Leslie I, Williams S, et al: Development of computational wear simulation of metal-on-metal hip resurfacing replacements. *J Biomech* 41:686-694, 2008.
214. Jin ZM, Firkins P, Farrar R, et al: Analysis and modelling of wear of cobalt-chrome alloys in a pin-on-plate test for a metal-on-metal total hip replacement. *Proc Inst Mech Eng H* 214:559-568, 2000.
215. Zijlstra WP, Cheung J, Sietsma MS, et al: No superiority of cemented metal-on-metal vs metal-on-polyethylene THA at 5-year follow-up. *Orthopedics* 32:479, 2009.
216. Jacobs M, Gorab R, Mattingly D, et al: Three- to six-year results with the Ultima metal-on-metal hip articulation for primary total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 19:48-53, 2004.
217. Lombardi AV, Jr., Mallory TH, Alexiades MM, et al: Short-term results of the M2a-taper metal-on-metal articulation. *J Arthroplasty* 16:122-128, 2001.
218. Lombardi AV, Jr., Mallory TH, Cuckler JM, et al: Mid-term results of a polyethylene-free metal-on-metal articulation. *J Arthroplasty* 19:42-47, 2004.
219. MacDonald SJ, McCalden RW, Chess DG, et al: Metal-on-metal versus polyethylene in hip arthroplasty: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res*:282-296, 2003.
220. Naudie D, Roeder CP, Parvizi J, et al: Metal-on-metal versus metal-on-polyethylene bearings in total hip arthroplasty: a matched case-control study. *J Arthroplasty* 19:35-41, 2004.
221. Dunstan E, Sanghrajka AP, Tilley S, et al: Metal ion levels after metal-on-metal proximal femoral replacements: a 30-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 87:628-631, 2005.
222. Morlock MM, Bishop N, Zustin J, et al: Modes of implant failure after hip resurfacing: morphological and wear analysis of 267 retrieval specimens. *J Bone Joint Surg Am* 90 Suppl 3:89-95, 2008.
223. Williams S, Leslie I, Isaac G, et al: Tribology and wear of metal-on-metal hip prostheses: influence of cup angle and head position. *J Bone Joint Surg Am* 90 Suppl 3:111-117, 2008.
224. Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ, et al: The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Relat Res*:36-46, 2000.
225. Brodner W, Bitzan P, Meisinger V, et al: Elevated serum cobalt with metal-on-metal articulating surfaces. *J Bone Joint Surg Br* 79:316-321, 1997.