



İmplant malzemelerine karşı oluşan biyolojik yanıt

The biological response to orthopaedic implants

Ahmet Turan Aydın

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Antalya

Biyomalzemelerin vücutta üstlenmesi arzu edilen işlevini yerine getirebilmesi için mekanik güç, yapısal bütünlük ve biyouyumluluk olarak tanımlayabileceğimiz üç temel özelliğini koruması gerekmektedir. Ancak doku ve vücut sıvılarıyla karşılaşan biyomalzemeler oluşan akut veya kronik iltihabi reaksiyonlar, korozyon ve çözülme gibi kimyasal değişimlerle bütünlüklerini ve işlevlerini kaybedebilir. Bu reaksiyonlar bir taraftan biyomalzemedeki beklenen işlevin yitimine neden olurken, diğer taraftan da doku yıkımına neden olan reaksiyonlar dokuda osteoliz gibi ciddi yapısal kayıplara neden olabilir. Günümüzde metalbilim ve triboloji uzmanları daha dayanıklı ve daha biyouyumlu biyomalzemeler yapmak için uğraşmaktadır. Özellikle protez şeklindeki implant uygulandıktan sonra akut enflamatuvar evrede protez işlemi ve çimentonun ısı ve toksik etkisiyle protez çevresinde, içinde makrofajların, lenfositlerin ve yabancı cisim dev hücrelerinin bulunduğu bir fibrovasküler membran oluşur. Daha sonra oluşan uyumsuz kemik oluşumu implantın sıkıca tutunmasını sağlar. Eğer bu olay gelişmez ise aşınma ürünlerinin oluşturduğu makrofaj uyarılmasıyla başlayan osteoliz, protezde gevşemeye neden olur. Partiküllerin uyardığı proenflamatuvar sitokinlerin sentezi osteoklastogenezisi uyaran, kemik yapım-yıkım döngüsünü etkileyen bir dizi olayı başlatır. Stromal ve enflamatuvar hücrelerden salınan nükleer faktör kapp B reseptör aktivatörü ligandı (RANKL) monosit prekürsörlerinden osteoklast oluşumunu sağlar. TNF-alfa ve RANKL osteoklast oluşumu ve osteolizden temel olarak sorumlu mediatörlerdir.

Anahtar sözcükler: Biyomalzeme; osteoklastogenezis; osteointegrasyon; osteoliz; proenflamatuvar sitokinler; RANKL.

In order to provide their desired function in the body, biomaterials should maintain their three main properties, namely mechanical power, structural integrity, and biocompatibility. However, biomaterials coming in contact with tissues and body fluids may lose their integrities and functions due to acute and chronic inflammatory reactions, corrosion and chemical changes such as disintegration. These reactions result in the loss of the expected function the biomaterial and on the other hand, the reactions causing tissue destruction may lead to serious structural changes such as prosthetic osteolysis. Today, metallurgy and tribology experts are in an effort to develop more durable and more biocompatible biomaterials. Especially following the application of the prosthetic implant, during acute inflammatory phase, the prosthesis procedure and the thermal and toxic effects of cement results in the formation of a fibrovascular membrane containing macrophages, lymphocytes, and foreign body giant cells. The subsequent adaptive bone formation ensures a firm osseointegration. If this does not occur, the osteolysis resulting from the stimulation of macrophages induced by the wear particles leads to the loosening of prosthesis. The synthesis of proinflammatory cytokines stimulated by the particles initiates a series of events that stimulate osteoclastogenesis and affect the bone turnover. The receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) released from the inflammatory and stromal cells, induces formation of osteoclasts from monocyte precursors. TNF-alpha and RANKL are the main cytokines responsible for the formation of osteoclasts and osteolysis.

Key words: Biomaterials; osteoclastogenezis; osteointegration; osteolysis; proinflammatory cytokines; RANKL.

Ortopedi ve travmatolojide çeşitli implant ve biyomateriyaller boşluk doldurmak, kemik ve kırık dokusundaki eksikliğin giderilmesini, kırık ve osteoto-

miler ve artrodezde tespiti sağlamak, eklem yüzlerini yeniden oluşturmak gibi birçok amaçla kullanılmaktadır. Biyomateriyalin vücutta üstlenmesi arzu edilen

- İletişim adresi: Dr. Ahmet Turan Aydın. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, 07059 Antalya. Tel: 0242 - 248 81 91 Faks: 0242 - 248 66 76 e-posta: ataydin@superonline.com
- Geliş tarihi: 12 Haziran 2010 Kabul tarihi: 13 Haziran 2010

işlevini yerine getirebilmesi için mekanik güç, yapısal bütünlük ve biyouyumluluk olarak tanımlayabileceğimiz üç temel özelliğini koruması gerekmektedir.^[1] Ancak doku ve vücut sıvılarıyla karşılaşan biyomateriyaller, oluşan akut veya kronik iltihabi reaksiyonlar, korozyon ve çözülme gibi kimyasal değişimlerle, özelliklerini, bütünlüklerini ve işlevlerini kaybedebilirler. Bu reaksiyonlar bir taraftan biyomateriyalden beklenen işlevin yitimine neden olurken; diğer taraftan da doku yıkımına ve dokularda ciddi yapısal kayıplara (protezlerde gördüğümüz osteoliz gibi) neden olabilir. Günümüzde metalbilim ve triboloji uzmanları daha dayanıklı ve az doku reaksiyonu oluşturan biyomateriyal yapmak için bilimsel yöntemlerle çalışmaktadır.

Biyomateriyaller, biyouyumlarına (oluşturdukları kimyasal ve doku reaksiyonlarına) göre biyoaktif, biyotoleran ve bionötr olarak sınıflandırılır.^[1] Kalsiyum hidroksiapatit (HA) gibi seramikler biyoaktif materyallerdir. Hidroksiapatit ile kaplanmış olan implantlar doğrudan kimyasal yolla kemiğin mineralize olmuş matriksine yapışarak tutunur. Büyüme faktörleriyle desteklenmiş biyomateriyallerde de bu özellik vardır. Paslanmaz çelik ve kemik çimentosu biyotoleran materyallerdir ve kemik-implant ara yüzünde (KİAY) fibröz doku gelişir. Gelişen bu fibröz doku korunduğu sürece implant bir protezde gevşeme olmaz. Ancak korozyon-aşınma veya iltihabi granülasyon dokusu gelişecek olursa kemikte oluşan osteoliz nedeniyle implant gevşer. Kobalt-krom (Co-Cr) ve titanyum alaşımları, alüminyum oksit gibi materyaller bionötr materyallerdir. Kemik-implant ara yüzünde fibröz doku oluşturmadan doğrudan kemiğe tutunurlar. Bu olaya osteointegrasyon denilmektedir (Şekil 1).

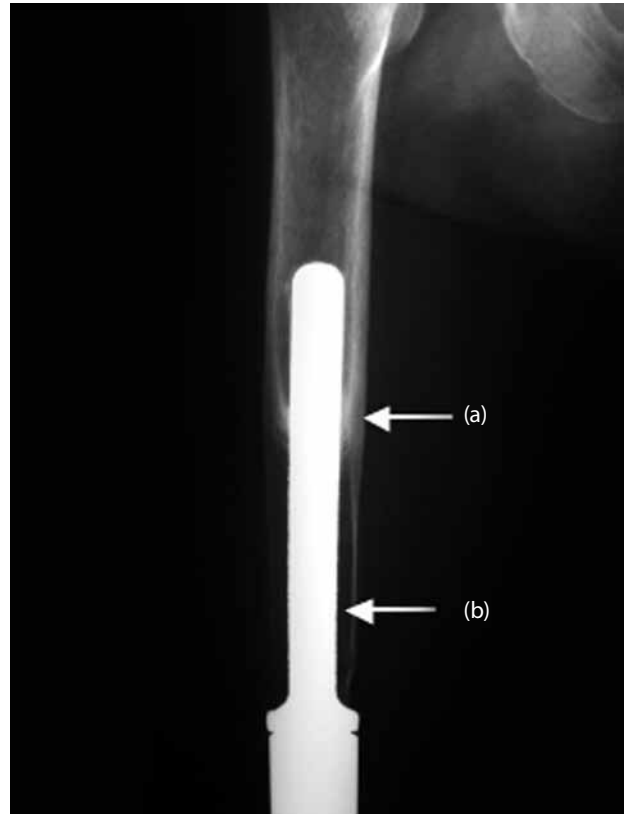
Vücutta kullanılan çivi, plak, vida ve protez gibi materyallerin işlevlerini görebilmesi ve uzun süre dayanabilmeleri için biyouyum, biyomekanik (metallerde kuvvet ve dayanıklılık) özellikleri ve materyale karşı oluşabilecek doku yanıtı önemlidir. Metal implantlarda korozyon, protezlerde KİAY ve taşıma yüzeylerinin özelliklerinden kaynaklanan aşınma, doku yanıtına neden olan partikülleri üretmektedir.

Korozyon, metalleri zayıflatan kimyasal bir reaksiyondur. Aslında tüm metaller fizyolojik ortamda korozyona uğrar. Ancak metallerin kimyasal yapısına göre farklılık gösterir. Paslanmaz çelik implantlar Co-Cr ve titanyum alaşımlarına kıyasla daha kolay korozyona uğrar. Metallerde yorgunluk, galvanik ve çatlak korozyonu olmak üzere üç tip korozyon tanımlanmıştır. Triboloji metallerin yüzey kaplamalarını değiştirerek yorgunluk türü korozyonun önlenmesini sağlayabilmektedir.^[2] Ancak yüzeyde yırtılma ve çizilme veya hareket olursa (kemirme-fretting) bu özellik

zamanla metalin dayanıklılığını kaybedip kırılmasına neden olabilir. Galvanik korozyon iki farklı yapıdaki metalin birleşme yerinde oluşan elektrik akımıyla ortaya çıkan bir korozyondur. İmplantta bulunan ya da zamanla oluşan yapısal değişiklik alanlarında da çatlak korozyonu oluşur. Bu tip korozyona vida-plak bileşim alanlarında ve plak altında karşılaşılır. Bu tip alanlar zamanla implantta stres yoğunlaşmasına ve kırığa neden olabilir.^[1]

İMLANTLARA KARŞI DOKU YANITI

Bugün kullanılan ve biyouyumluluğu denenmiş metal, plastik ve seramik malzemeler biyolojik olarak inert adı altında kabul edilmiştir ancak bu duruma rağmen çevresinde yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaktadır. Sıklıkla kullandığımız kalça ve diz protezlerinden beklentimiz uzun süre dayanmalarıdır. Günümüzde total kalça protezi (TKP)'nde %80 oranında 20 yıllık bir dayanma süresi elde edilmiştir.^[3,4] Protez uygulamalarında revizyon nedenlerine bakılacak olursa önemli bir nedenin (%75) aseptik gevşeme olduğu görülmektedir.^[5-7] Aseptik gevşemenin nedeni zamanla ortaya çıkan aşınma ürünlerinin oluşturduğu kronik-granülatöz yangı ve onun oluşturduğu osteolizdir.^[8-11] Protezin yaşam süresini de belirleyen



Şekil 1. (a) Poroz yüzeyli bir implantta osteointegrasyon ve (b) stres kalkanı etkisi olan bölgede kemik atrofisi gelişmesi.

en önemli faktördür. Mulroy ve Harris^[12] protez uygulamalarının %25'inde aseptik gevşemenin görüldüğünü bildirmişlerdir (Şekil 2). Aşınma ürünlerine bağlı kronik enflamasyon olarak görülen bu olayda birçok faktör (implanta, hastaya ait özellikler, teknik ve biyolojik faktörler gibi) rol almaktadır. Bu olayı iyi anlayabilmek için:

1. Protez tasarımı ve biyoyumun rolü,
2. Protezin kemiğe tutunma şekli (çimentolu, biyolojik) ve başlangıç stabilitesinin önemi (mekanik ortam),
3. Partikül morfolojisi ve aşınma ürünlerine karşı oluşan biyolojik yanıt ve osteoliz gibi faktörlerin patogenezdaki rolünü iyi anlamamız gerekmektedir.

PROTEZ TASARIMI VE BİYUYUMUN RÖLÜ

Charnley'in,^[13] ilk çimentolu ve az sürtünmeli prensibiyle yapmış olduğu protez uygulamalarından günümüze TKP tasarımında (materyal ve biçim açısından) önemli değişiklikler olmuştur. Aşınma materyallerinin temel kaynakları olan yüklenme yüzeyi ve KİAY özellikleri üzerindeki çalışmalar TKP uygulamasının iyileştirilmesinin ana kaynaklarını oluşturmuştur. Asetabulumda küresel-metal desteğin tüm yüzeyler için kullanılması, baş büyüklüğünün küçültülmesi, femoral komponentin çimentosuz yerleştirilenlerde düz-karesel, çimentolu komponentlerde ise düz-yuvarlak ve yüzeyi çok parlatılmış bir şekle dönüştürülmesi, tasarımdaki temel iyileştirmelerdir. Protezlerde aşınma ürünlerinin en sık olduğu yer taşıma-kayma yüzeyleridir. Çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (ultra high molecular weight polyethylene; UHMWPE) sık kullanılan taşıma-kayma yüzeyidir. Polietilen (PE) yıkım, aseptik osteolizden birincil olarak sorumlu tutulmuştur. Klinik çalışmalar PE yıkım hızıyla osteolizin şiddeti arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.^[14] Yıllık yıkım hızı 80 mm³'den az olan olgularda osteoliz az görülürken; 80-140 mm³ arasında olanlarda orta düzeyde, 140 mm³'den fazla olan olgularda ise ciddi osteolizin görüldüğü ortaya konulmuştur.^[15]

Polietilen komponentlerin yüzey hasarından sorumlu temel mekanizma yorulmadır. Aktivite düzeyi ve hastanın kilosu,^[16] yüzey uyumu belirleyicidir. Bu nedenle yüzey uyumunun çok iyi olduğu TKP'de asetabuler ara parçada görülen aşınma, total diz protezindeki tibial komponente göre, çok azdır. Polietilendeki aşınmayı aza indirme için çok yüksek çapraz bağlı PE tasarımlar geliştirilmiştir.^[17,18] Ancak bazı çok yüksek çapraz bağlı PE uygulamaların daha fazla makrofaj aktivasyonuna neden olabilecek hacim

ve büyüklükte aşınma ürünleri ürettiği ortaya konulmuştur.^[19,20]

Polietilen aşınmasının azaltılabilmesi için özellikle TDP olmak üzere metal arkalık kullanılması PE kalınlığının azalmasına neden olmuştur. Bu durum PE yorgunluğunu artıran bir rol oynamaktadır. Kritik kalınlık asetabulumda 6 mm, tibiada ise 8 mm'dir. Metal arkalığın vida ile tutturulduğu olgularda vidanın gevşemesi, kırılması ya da yuvasına tam oturmaması sonucu PE komponentte sürtünmeyle açığa çıkan yıkım ürünleri de önemli bir gevşeme kaynağı olmaktadır.^[21] Polietilende karşılaşılan bu sorunlar alternatif taşıma yüzeylerinin araştırılmasına neden olmuştur. Bunlardan seramik-seramik yüzeyler çok düşük aşınma özellikleriyle önemli avantaj sağlamakta ve gençlerde kullanılacak olan protezlerde tercih edilmektedir.^[22] Erken dönem alumina-alumina seramik protezlerde %13 gibi yüksek oranda aşınma ve kırılma şeklinde komplikasyon görülmüştür.^[23] 1980'lerde kullanılmaya başlanan zirkonia seramik-PE yüzeylerde ve küçük başlarda kullanılmıştır. Bazı laboratuvar çalışmalarında zirkonia-zirkonia yüzeyinin yüksek aşınma gösterdiği,^[24] bazı çalışmalarda ise düşük aşınma gösterdiği bildirilmiştir.^[25] Metal-metal



Şekil 2. Aseptik gevşeme. Protezin osteoliz nedeniyle distale yer değiştirdiği ve lateral korteksin incelendiği görülmektedir.

yüzeyler çok küçük aşınma ürünleri (20-90 nm) oluşturmakta ve doğrudan makrofajları uyarmamaktadır. Ancak serumdaki Co-Cr iyon seviyesi artmaktadır.^[26,27] Kandaki bu artışın uzun sürede ne gibi etkileri olabileceği bilinmemesine rağmen Hart ve ark.^[28] CD8 (+) ve T hücre sayısının azaldığını göstermişlerdir.

PROTEZİN KEMİĞE TUTUNMA ŞEKLİ VE BAŞLANGIÇ STABİLİTESİNİN ÖNEMİ

Protezlerin stabilitesi ve yaşam süresi açısından KIAY'nin biyolojisi çok önemlidir. İmplant tespiti iki temel yöntem ile olmaktadır. Birincisi kemik çimentosu ile implantın kemiğe yapıştırılması; ikincisi de biyolojik (poroz yüze kemik girmesi ya da protez üzerine kemik yapışması; osteointegrasyon) yolla tutunmadır.^[29] Hangi yöntemle olursa olsun tutunma üç fazda olmaktadır. İlk fazda travma ve nekroz gelişimi, ikinci fazda tamir (osteointegrasyon), üçüncü fazda da stabilizasyon olur. Çimentolu veya çimentosuz tespitlerde implantın tutunma ömrünü hastanın kemik kalitesi, cerrahi teknik, implant dizilimi, implantın metalurjik-tribolojik özellikleri, aşınma ve aşınma ürünlerinin oluşma şekli ve hızı, protez çevresindeki uyumsal kemik yapımı (osteointegrasyon), KIAY'deki lokal biyolojik etkenler gibi birçok faktör etkili olmaktadır. Protez komponentlerinin tutunma özellikleri ve aseptik gevşeme nedenlerinin araştırılmasında postmortem çalışmaların önemli rolü vardır ve bu çalışmalar ilk kez Charnley^[13] başlatmıştır. Çimentolu tespitte başlangıç evresinde protez hazırlığı ve çimentonun polimerizasyonu esnasında oluşan toksik ve ısı etkisiyle önce nekroz gelişir. Takip eden onarım evresinde kemik çimentosu ve kemik arasında vasküler fibröz doku ile yeni kemik dokusu gelişimi (uyumsal yeni kemik dokusu oluşumu, adaptif remodelasyon), son evrede de oluşan bu kemik dokusunun olgunlaşması (osteointegrasyon, yeni korteks oluşumu) protezin tutunmasını sağlar.

ÇİMENTOLU TESPİTTE KIAY ÖZELLİKLERİ VE GEVŞEME NEDENLERİ

Postmortem çalışmalar, iyi tutunmuş komponentlerde oluşan uyumsal kemik dokusunun doğrudan çimentoya yapıştığı ve yeni korteks oluşturduğu ve bu kemik dokusunun da ince trabeküllerle korteksle devam ettiği ve fibröz membranın gelişmediği, ancak kortekste osteoporoz ve incelme geliştiğini göstermiştir.^[30] Bu bulgular iyi tutunmuş çimentolu komponentlerde uzun erimde görülen gevşemenin nedeninin biyolojik değil mekanik yetersizlik olduğunu ortaya koymaktadır.^[29] Çimentolu tespitlerde aseptik gevşemenin nedeni kemik çimentosu yıkım ürünlerinin neden olduğu osteolizdir. Çimentolu tutunmanın

uzun süre yaşayabilmesi için uyumsal yeni kemik oluşumu (osteointegrasyon), KIAY'de oluşabilecek mekanik yetersizlik ve yıkım ürünlerinin tetiklediği osteoliz arasında bir denge oluşması gerekmektedir.^[31]

ÇİMENTOLU ASETABULER KOMPONENT

Charnley,^[13] ilk tip çimentolama tekniği kullanılmış 26 olgunun postmortem çalışmasında 0.5-1.5 mm arasında değişen fibröz bir membranın varlığını göstermiştir. Birçok yazar ayrıca fibrohistiositik membran kalınlığının PE parçacık sayısı ile orantılı olduğunu ortaya koymuştur.^[32,33] Charnley ve birçok yazarın yapmış olduğu postmortem çalışmalar, başlangıçta çimento hastalığı olarak tanımlanan gevşemenin biyolojik nedeni olduğu görüşünü kuvvetle desteklemektedir.

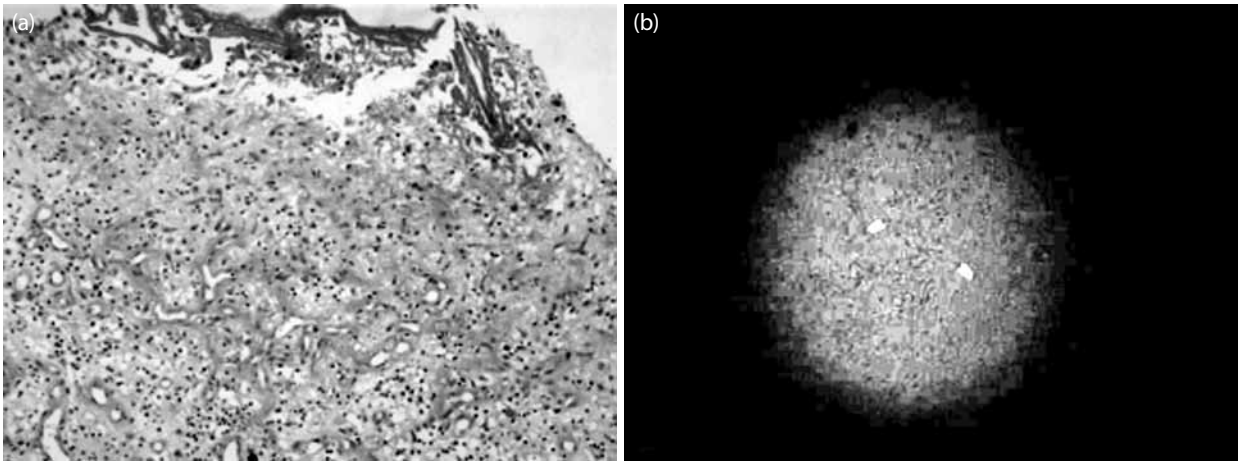
ÇİMENTOLU FEMORAL KOMPONENT

Charnley'in tasarımı ile 20 yıl veya daha uzun süre başarılı tespit sağlanmıştır.^[13] Başarılı tespit varlığında membran gelişmediği de gözlenmiştir. Kawate ve ark.,^[34] çimento mantosu kalınlığının başarılı tespiti etkileyen önemli faktörlerden biri olduğunu savunmaktadır. Sekiz olgulu postmortem çalışmalarında çimento mantosunun 1 mm'den daha az kalınlıkta olduğu bölgelerde %90 oranında kırılmış olduğunu bildirmişlerdir. Klinik ve postmortem çalışmalar femoral komponentin uzun süre yaşamasında femoral komponent geometrisi, yüzeyin parlaklığı, çimentolama tekniği ve çimento mantosu kalınlığı ve simetrik dağılımı gibi birçok faktörün etkili olduğunu göstermiştir.

ÇİMENTOSUZ TESPİTTE KIAY ÖZELLİKLERİ VE GEVŞEME NEDENLERİ

Günümüzde ileri çimentolama teknikleriyle çok başarılı uygulama yapılabilmektedir. Ancak ilk çimentolu uygulamalardaki başarısızlıklar 1980'li yıllarda farklı tespit yöntemlerinin (biyolojik tespit yöntemleri gibi) araştırılması ve kullanılmasına neden olmuştur. Biyolojik tespit yöntemlerinde kemik dokusunun protez yüzeyinin içine girmesi ya da üzerine yapışması amaçlanmaktadır. Biyolojik tespit kalitesi implant dizaynı, cerrahi teknik, başlangıç stabilitesi, kemik kalitesi ve hastaya ait faktörlere bağlıdır. Son yıllarda yüzeyleri osteoindüktif biyoaktif madde ile kaplanmış (hidroksiapatit gibi) implantlarla daha başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir.

Poroz yüzey ile ilgili yapılmış olan çalışmalar; optimal por boyutlarının 100-500 µm olduğunu ortaya koymuştur.^[35] Başlangıç tespit sağlamlığı da çok önemlidir. Erken mikrohareket osteointegrasyonu



Şekil 3. (a) Altmış yedi yaşındaki kadın hastada, sol kalçada aseptik gevşeme, kemik-implant ara yüzünden elde edilmiş membranda yabancı cisim tipi iltihabi granülasyon dokusu (H-E x 100). **(b)** Karanlık alan mikroskopisi, yabancı cisim (H-E x 200). Dr. İnanç Güner'in izniyle.

olumsuz etkiler. Yüz elli mikron-metre ve daha fazla hareket varlığında kemik doku tutunması az olmakta ve membran oluşmaktadır.^[36] Deneysel model ve klinik gözlemler; biyoaktif yüzeylerin (hidroksiapatit ile kaplanmış) kullanılmasının osteointegrasyonu hızlandırdığı ve güçlendirdiğini ortaya koymuştur.^[37,38]

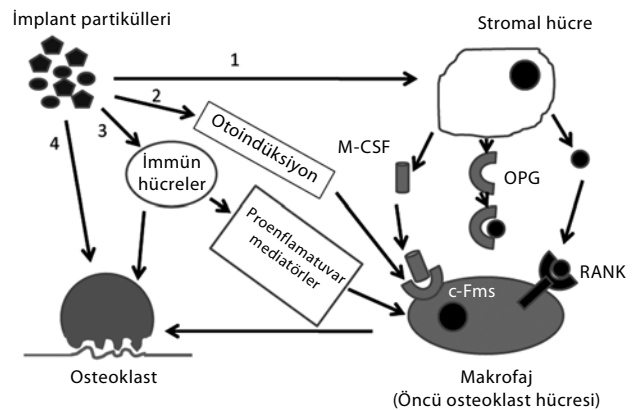
AVASKÜLER GEVŞEME PATOGENEZİ

Total kalça ve diz protezleri yaşam kalitesini doğrudan etkileyen işlemlerdir.^[39] Ancak protez çevresinde gelişen osteoliz protezin gevşemesine ve ömrünün de kısalmasına neden olur. Başlangıçta "çimento hastalığı" olarak adlandırılan ve kemik çimentosuyla ilişkilendirilen osteolize PE ve metalik aşınma ürünlerinin de neden olabileceği gösterilmiştir.^[40,41] Çok sessiz olabilen bu durum protez gevşemesi ve protez çevresi kırık ile kendini belli eder.

Gevşemiş ve çıkarılan protezlerde KIAY'den elde edilen ve sinoviyal dokuya benzer membran incelendiğinde bazı histolojik özelliklerinin romatoid artrit görülen pannus ve yabancı cisim granülasyon dokusuna benzediği görülmektedir (Şekil 3a, b).^[42] İçerisinde histiosit, dev hücre (yabancı cisim), lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofiller görülür.^[43] Oluşan partiküller, tekrarlayan fagositoz (histiosit-makrofaj, dev hücre) ile proenflamatuvar sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin salgılanmasına neden olur. Hücresel yanıt ile partiküllerin büyüklüğü, şekli, sayısı, yapısı ve elektrik yükleri arasında sıkı ilişki vardır.^[44,45] İmplantla karşı hücresel yanıtta partikül fagositozisi ve partikül büyüklüğü önem taşımaktadır. Makrofajlar tarafından fagositoza uğrayan partikül büyüklüğünün 0.2-10 µm arasında değiştiği birçok çalışmada bildirilmiştir. Yirmi mikron-metre'den küçük kemik çimentosu ve

PE partikülleri çok kuvvetli enflamatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur.^[46] Özellikle interlekin (IL) 1 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) kemik rezorpsiyonundan sorumlu medyatörlerdir.^[47] Bu sitokinler lenfositleri uyarak, lenfosit kökenli sitokinlerin, IL-2, IL-6 ve gama interferon (INF-γ) salınmasına neden olur.^[48] Birçok çalışma osteoliz ile partikül oluşma hızı ve kompozisyonu arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir.^[49]

Partiküllerin uyardığı proenflamatuvar sitokinlerin sentezi osteoklastogenezisi uyaran, kemik yapım-yıkım döngüsünü etkileyen bir dizi olayı başlatır (Şekil 4).^[50] Stromal ve enflamatuvar hücrelerden salınan nükleer faktör kappa B reseptör aktivatörü ligandı (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand; RANKL) monosit prokürsörlerinden osteoklast oluşumunu sağlar. TNF-alfa ve RANKL osteoklast oluşumu ve



Şekil 4. Partikül uyarımıyla oluşan osteolizin mekanizması. Partikül etkisi ile oluşan enflamasyon, proenflamatuvar sitokinler (IL 1, TNF-α) üzerinden osteoklastogenezisin uyarılmasıyla osteolize neden olur.

osteolizden temel olarak sorumlu mediatörlerdir.^[51] Osteoprotegerin (OPG) RANKL'a bağlanarak aktivitesini etkisizleştirir.^[52] Osteoprotegerin gelişmeyen farelerde ciddi osteoporoz ve spontan kırıklar oluşmaktadır.^[53] RANKL ve OPG osteoklastogenezisi düzenleyen anahtar düzenleyicilerdir.^[54]

OSTEOLİZİN FARMAKOLOJİK ÖNLENMESİ

Bifosfonatlar makrofaj apoptozisini artırarak ve osteoklast prekürsörlerinin diferansiyasyonunu baskılayarak osteoklastik fonksiyonu inhibe eder.^[55] Deneysel modeller bifosfonatların parçacık nedenli osteolizin önlenmesinde etkili olduğunu desteklemektedir.^[55,56] Osteoprotegerin, TNF- α inhibitörü (Etanercept) fare kafatasında titanyum partikülünün oluşturduğu osteoliz modelinde osteoklastik kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunda başarılı olmaktadır.^[57,58] Anti-enflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10) enflamatuvar olayların baskılanmasında önemli rol oynarlar. Makrofaj kültürüne ve titanyum partikül eklenmesiyle oluşturulan in vitro modelde IL-4 ve IL-10 makrofajlardan TNF- α ve IL-6 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir.^[59] Fosfodiesteraz inhibitörü olan Pentoxifylline proenflamatuvar sitokinlerin sentezini azaltmaktadır. Günde 400 mg oral yolla alınan Pentoxifylline titanyum partiküllerinin olumsuz etkisini ve TNF- α salınımını azalttığı gösterilmiştir.^[60] Günümüzde yeni materyaller (yüksek çapraz bağlı PE, seramikler ve metal eklemler) yıkım ürünleri ve buna bağlı biyolojik sorunların azalmasıyla daha uzun süre dayanan protezlerin yapılmasını olanaklı kılmıştır. Ancak her durumda yıkım ürünlerinin az da olsa oluşabileceği düşünülerek osteolizi önleyecek her türlü koşul sağlanmalıdır. Deneysel çalışmalar bifosfonat ve TNF- α inhibitörlerinin osteolizin önlenmesi konusundaki etkilerini belirgin olarak ortaya koymasına rağmen klinik uygulama için henüz yeterli sonuç elde edilememiştir.

KAYNAKLAR

- Skinner HB. Current diagnosis & treatment in orthopaedics. 3rd ed. McGraw-Hill; 2003. Gupta R, Caiozzo V, Cook SD, Barrack RL, Skinner HB. Ortopedik cerrahide temel bilgiler. Çeviri editörü: Alparslan M. Current ortopedi, güncel tanı ve tedavi. 3rd ed. Ankara: Güneş Kitapevi; 2005. s. 29-48.
- Campbell P, Shen FW, McKellop H. Biologic and tribologic considerations of alternative bearing surfaces. Clin Orthop Relat Res 2004;418:98-111.
- Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. 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] 2002;84-A:171-7.
- Callaghan JJ, Albright JC, Goetz DD, Olejniczak JP, Johnston RC. Charnley total hip arthroplasty with cement. Minimum twenty-five-year follow-up. J Bone Joint Surg [Am] 2000;82:487-97.
- Dobzyniak M, Fehring TK, Odum S. Early failure in total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2006;447:76-8.
- Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Söderman P. The Swedish total hip replacement register. J Bone Joint Surg [Am] 2002;84-A Suppl 2:2-20.
- Maloney WJ, Smith RL, Schmalzried TP, Chiba J, Huene D, Rubash H. Isolation and characterization of wear particles generated in patients who have had failure of a hip arthroplasty without cement. J Bone Joint Surg [Am] 1995;77:1301-10.
- Mulroy WF, Harris WH. Revision total hip arthroplasty with use of so-called second-generation cementing techniques for aseptic loosening of the femoral component. A fifteen-year-average follow-up study. J Bone Joint Surg [Am] 1996;78:325-30.
- Jasty MJ, Floyd WE 3rd, Schiller AL, Goldring SR, Harris WH. Localized osteolysis in stable, non-septic total hip replacement. J Bone Joint Surg [Am] 1986;68:912-9.
- Santavirta S, Hoikka V, Eskola A, Konttinen YT, Paavilainen T, Tallroth K. Aggressive granulomatous lesions in cementless total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg [Br] 1990;72:980-4.
- Pizzoferrato A, Ciapetti G, Stea S, Toni A. Cellular events in the mechanisms of prosthesis loosening. Clin Mater 1991;7:51-81.
- Mulroy WF, Harris WH. Revision total hip arthroplasty with use of so-called second-generation cementing techniques for aseptic loosening of the femoral component. A fifteen-year-average follow-up study. J Bone Joint Surg [Am] 1996;78:325-30.
- Charnley J. Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice. New York: Springer-Verlag; 1979. p. 25-40.
- Dowd JE, Schwendeman LJ, Macaulay W, Doyle JS, Shanbhag AS, Wilson S, et al. Aseptic loosening in uncemented total hip arthroplasty in a canine model. Clin Orthop Relat Res 1995;319:106-21.
- Oparaugo PC, Clarke IC, Malchau H, Herberts P. Correlation of wear debris-induced osteolysis and revision with volumetric wear-rates of polyethylene: a survey of 8 reports in the literature. Acta Orthop Scand 2001;72:22-8.
- D'Lima DD, Hermida JC, Chen PC, Colwell CW Jr. Polyethylene cross-linking by two different methods reduces acetabular liner wear in a hip joint wear simulator. J Orthop Res 2003;21:761-6.
- Hopper RH Jr, Young AM, Orishimo KF, McAuley JP. Correlation between early and late wear rates in total hip arthroplasty with application to the performance of marathon cross-linked polyethylene liners. J Arthroplasty 2003;18(7 Suppl 1):60-7.
- Ries MD, Scott ML, Jani S. Relationship between gravimetric wear and particle generation in hip simulators: conventional compared with cross-linked polyethylene. J Bone Joint Surg [Am] 2001;83-A Suppl 2:116-22.
- Endo MM, Barbour PS, Barton DC, Fisher J, Tipper JL, Ingham E, et al. Comparative wear and wear debris under three different counterface conditions of crosslinked and non-crosslinked ultra high molecular weight polyethylene. Biomed Mater Eng 2001;11:23-35.
- Ingram JH, Stone M, Fisher J, Ingham E. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response

- to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials* 2004;25:3511-22.
21. Hamadouche M, Boutin P, Daussange J, Bolander ME, Sedel L. Alumina-on-alumina total hip arthroplasty: a minimum 18.5-year follow-up study. *J Bone Joint Surg [Am]* 2002;84-A:69-77.
 22. Nevelos JE, Ingham E, Doyle C, Nevelos AB, Fisher J. Wear of HIPed and non-HIPed alumina-alumina hip joints under standard and severe simulator testing conditions. *Biomaterials* 2001;22:2191-7.
 23. Willmann G. Ceramic femoral head retrieval data. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:22-8.
 24. Früh HJ, Willmann G, Pfaff HG. Wear characteristics of ceramic-on-ceramic for hip endoprostheses. *Biomaterials* 1997;18:873-6.
 25. Clarke IC, Good V, Williams P, Schroeder D, Anissian L, Stark A, et al. Ultra-low wear rates for rigid-on-rigid bearings in total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 2000;214:331-47.
 26. Doorn PF, Campbell PA, Worrall J, Benya PD, McKellop HA, Amstutz HC. 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* 1998;42:103-11.
 27. Neale SD, Athanasou NA. Cytokine receptor profile of arthroplasty macrophages, foreign body giant cells and mature osteoclasts. *Acta Orthop Scand* 1999;70:452-8.
 28. Hart AJ, Hester T, Sinclair K, Powell JJ, Goodship AE, Pele L, et al. The association between metal ions from hip resurfacing and reduced T-cell counts. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88:449-54.
 29. Abu-Amer Y, Clohisy JC. The biologic response to orthopaedic implants. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. *Orthopaedic basic science, foundations of clinical practice*, 3rd ed. Rosemont: Published by the American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2007. p. 365-77.
 30. Sychterz CJ, Claus AM, Engh CA. What we have learned about long-term cementless fixation from autopsy retrievals. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:79-91.
 31. Hirakawa K, Jacobs JJ, Urban R, Saito T. Mechanisms of failure of total hip replacements: lessons learned from retrieval studies. *Clin Orthop Relat Res* 2004;420:10-7.
 32. Malcolm AJ. Cemented and hydroxyapatite-coated hip implants: an autopsy retrieval study. In: Morrey BF, editor. *Biological, material, and mechanical considerations of joint replacement*. New York: Raven Press; 1993. p. 39-50.
 33. Geesink RG. Osteoconductive coatings for total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002;395:53-65.
 34. Kawate K, Maloney WJ, Bragdon CR, Biggs SA, Jasty M, Harris WH. Importance of a thin cement mantle. Autopsy studies of eight hips. *Clin Orthop Relat Res* 1998;355:70-6.
 35. Sychterz CJ, Claus AM, Engh CA. What we have learned about long-term cementless fixation from autopsy retrievals. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:79-91.
 36. Pilliar RM, Lee JM, Maniopoulos C. Observations on the effect of movement on bone ingrowth into porous-surfaced implants. *Clin Orthop Relat Res* 1986;208:108-13.
 37. Geesink RG. Osteoconductive coatings for total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002;395:53-65.
 38. D'Antonio JA, Capello WN, Manley MT, Geesink R. Hydroxyapatite femoral stems for total hip arthroplasty: 10- to 13-year followup. *Clin Orthop Relat Res* 2001;393:101-11.
 39. Herberts P, Malchau H. How outcome studies have changed total hip arthroplasty practices in Sweden. *Clin Orthop Relat Res* 1997;344:44-60.
 40. Jones LC, Hungerford DS. Cement disease. *Clin Orthop Relat Res* 1987;225:192-206.
 41. Howell ED, Bourne RB. Osteolysis: etiology, prosthetic factors, and pathogenesis. In: Price CT, editor. *AAOS Instructional course lectures*. Vol. 49, Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2000. p. 71-82.
 42. Maguire JK Jr, Coscia MF, Lynch MH. Foreign body reaction to polymeric debris following total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1987;216:213-23.
 43. Boynton EL, Henry M, Morton J, Waddell JP. The inflammatory response to particulate wear debris in total hip arthroplasty. *Can J Surg* 1995;38:507-15.
 44. Bauer TW. Particles and perimplant bone resorption. *Clin Orthop Relat Res* 2002;405:138-43.
 45. Clohisy JC, Frazier E, Hirayama T, Abu-Amer Y. RANKL is an essential cytokine mediator of polymethylmethacrylate particle-induced osteoclastogenesis. *J Orthop Res* 2003;21:202-12.
 46. Clohisy JC, Teitelbaum SL, Chen S, Erdmann J, AbAmer Y. Tumor necrosis factor-alpha mediates polymethylmethacrylate particle-induced NF-kB activation in osteoclast precursor cells. *J Orthop Res* 2002;20:174-81.
 47. Lassus J, Salo J, Jiranek WA, Santavirta S, Nevalainen J, Matucci-Cerinic M, et al. Macrophage activation results in bone resorption. *Clin Orthop Relat Res* 1998;352:7-15.
 48. Brennan FM, Feldmann M. Cytokines in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1992;4:754-9.
 49. Jacobs JJ, Roebuck KA, Archibeck M, Hallab NJ, Glant TT. Osteolysis: basic science. *Clin Orthop Relat Res* 2001;393:71-7.
 50. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000;15:2-12.
 51. Schwarz EM, Lu AP, Goater JJ, Benz EB, Kollias G, Rosier RN, et al. Tumor necrosis factor-alpha/nuclear transcription factor-kappaB signaling in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2000;18:472-80.
 52. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-19.
 53. Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-8.
 54. Wooley PH, Schwarz EM. Aseptic loosening. *Gene Ther* 2004;11:402-7.
 55. Pandey R, Quinn JM, Sabokbar A, Athanasou NA. Bisphosphonate inhibition of bone resorption induced by particulate biomaterial-associated macrophages. *Acta Orthop Scand* 1996;67:221-8.
 56. Huk OL, Zukor DJ, Antoniou J, Petit A. Effect of pamidronate on the stimulation of macrophage TNF-alpha release by ultra-high-molecular-weight polyethylene particles: a role for apoptosis. *J Orthop Res* 2003;21:81-7.
 57. Goater JJ, O'Keefe RJ, Rosier RN, Puzas JE, Schwarz EM. Efficacy of ex vivo OPG gene therapy in preventing wear debris induced osteolysis. *J Orthop Res* 2002;20:169-73.
 58. Childs LM, Goater JJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Effect of anti-tumor necrosis factor-alpha gene therapy on

- wear debris-induced osteolysis. J Bone Joint Surg [Am] 2001;83-A:1789-97.
59. Im GI, Han JD. Suppressive effects of interleukin-4 and interleukin-10 on the production of proinflammatory cytokines induced by titanium-alloy particles. J Biomed Mater Res 2001;58:531-6.
60. Pollice PF, Rosier RN, Looney RJ, Puzas JE, Schwarz EM, O'Keefe RJ. Oral pentoxifylline inhibits release of tumor necrosis factor-alpha from human peripheral blood monocytes: a potential treatment for aseptic loosening of total joint components. J Bone Joint Surg [Am] 2001;83-A:1057-61.