



## Metalik biyomateryaller ve metallozis

### Metallic biomaterials and metallosis

Bülent Özkurt, Abdullah Yalçın Tabak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 5. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara

Biyomateryaller işlevini yerine getiremeyen dokuların yerine dokunun görevini daimi ya da doku iyileşmesi sırasında doku kendini yenileyene kadar geçici süre ile yerine getiren materyallerdir. Metalik biyomateryaller biyomekanik özelliklerine bağlı olarak iskelet kas sistemi cerrahisi için en elverişli materyallerdir. Biyomateryallerin özelliklerinin çok iyi anlaşılması cerrahinin başarısında, cerrahi sonrası seyrin anlaşılması ve ön görülmesinde ve muhtemel komplikasyonların önlenmesinde hayati öneme sahiptir.

Anahtar sözcükler: Biyomateryaller; biyomekanik; metal.

Biomaterials are materials that perform the functions of the failing tissues either permanently or temporarily until the affected tissue regenerates itself during tissue healing. Metallic biomaterials are the most favorable materials for the locomotor system surgery because of their biomechanical behaviors. Being knowledgeable about the characteristics of the biomaterials is essential in the success of surgery, in understanding and predicting the post-operative course and in prevention of the likely complications.

Key words: Biomaterials; biomechanical; metals.

Kırıklar, kemik ve eklemlerin dejeneratif ve enflamatuvar hastalıkları, doğuştan ve edinsel deformiteler, spinal deformiteler, iskelet kas sisteminin birincil ya da metastatik tümöral hastalıkları her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir. Bu tip hastalıklar sıklıkla cerrahi tedavi gereksinimi göstermektedir. Uygulanan cerrahiler sırasında kalıcı, geçici ya da vücutta kendiliğinden çözünebilir ortopedik biyomateryaller kullanılmaktadır. Ortopedik cerrahi alanında oynadığı büyük rol nedeniyle biyomateryallerin tiplerinin ve özelliklerinin iyi bilinmesi, uygun cerrahi yöntemin seçilebilmesi ve iyi klinik sonuçların elde edilmesi için çok önemlidir. Biyomateryalleri mühendislik alanlarında kullanılan diğer materyallerden ayıran birincil özellikleri özel bir uygulamada uygun konakçı yanıtı ile beraber fonksiyonunu yerine getirebilme yeteneği olan biyokompatibildir.<sup>[1]</sup>

Canlı vücut ortamı ile temas eden herhangi bir materyal, bazı reaksiyonlara neden olarak sağlık açısından potansiyel riskler ortaya çıkarabilmektedir. Bu

nedenle kullanılacak materyalin özelliklerinin avantaj ve dezavantajlarının iyi bilinmesi gereklidir.<sup>[2]</sup> Zaman içinde biyomateryallerin kullanımında bir evrim süreci yaşanmıştır. Son yüzyılda günümüze kadar üç farklı nesil biyomateryal kullanımı söz konusu olmuştur.<sup>[3]</sup> Birinci nesil biyomateryaller olarak biyo inert materyaller, ikinci nesil materyaller olarak biyoaktif ve biyoçözünür materyaller ve üçüncü nesil olarak moleküler düzeyde bazı hücresel yanıtları uyaran materyaller kullanıma girmiştir. Bu evrim süreci kronolojik değil kavramsal gelişimdir.<sup>[3]</sup> Biyomateryallere mekanik, kimyasal ve fiziksel özelliklerin yanı sıra yabancı cisim reaksiyonunun azaltılması, stres kalkını etkisinin önlenmesi, biyoyumluluk, biyoaktivite ve osteoindüksiyon gibi biyolojik gerekliliklerin eklenmesi ile bu süreç devam etmiştir.<sup>[1]</sup>

Birinci nesil biyomateryaller biyo inert materyaller olup immün yanıtı ve yabancı cisim reaksiyonunu en aza indiren materyallerdir.<sup>[4]</sup> Ortopedik cerrahi alanında birinci nesil metalik biyomateryaller olarak

paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımlar, titanyum ve titanyum alaşımları, seramik biyomateriyaller olarak alümina, zirkonia ve bazı poroz seramikler, polimer biyomateriyaller olarak da silikon, polietilen, poliüretan, polipropilen ve polimetilmetakrilat yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca karbon fiberler polimerleri kuvvetlendirmek amacı ile yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>[1,5-7]</sup>

Kas-iskelet sistemine binen kuvvetli yükler ve bu sistemin biyomekanik özelliklerine en uyumlu biyomateriyaller yüksek elastisite modülleri, yüksek yorgunluk direnci nedeniyle metalik biyomateriyallerdir. Metalik biyomateriyallerin stabilitesi daha yüksektir ve sterilizasyonu daha kolaydır ancak vücut sıvıları ile etkileşime girince farklı reaksiyonlar oluşabilmektedir.<sup>[2,8]</sup> Günümüzde saf ya da alaşım birçok metalik biyomateriyal kullanılmaktadır. En yaygın olarak kullanılan metalik biyomateriyaller paslanmaz çelik, kobalt-krom bazlı alaşımlar ve titanyum alaşımlarıdır. Metalik biyomateriyallerin gerilme dirençleri yüksek olup binen streslere karşı dayanıklıdır ancak biyoyumlulukları diğer biyomalzemelere göre daha düşüktür daha ağırdır, biyolojik ortamda korozyona uğrayabilmektedirler.<sup>[2,8]</sup>

İlk kullanıma geçen metalik biyomateriyal paslanmaz çeliktir. Günümüzde kullanımda olan paslanmaz çelik ASTM 316L çeliğidir. Paslanmaz çeliğin içinde karbon, mangan, fosfor, sülfür, silikon, krom, nikel ve molibden bulunmaktadır.<sup>[8]</sup> Paslanmaz çeliğin içindeki krom, karbon, nikel ve molibden oranları değiştirilerek dayanıklılık ve korozyon direnci artırılmaktadır. Korozyon direncini sağlayan ana bileşen kromdur ve bileşende en az %12 oranında bulunmalıdır. Yüksek krom içeriği korozyona dirençli, kendiliğinden yenilenebilen, kuvvetli yapışkan özelliği olan Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub> oksit kaplanmaya yol açar.<sup>[1]</sup> Alaşıma katılan molibden ile biyolojik ortamdaki poroz korozyonunun önüne geçilmek amaçlanır. Ayrıca paslanmaz çeliğin içeriğindeki nikel oranı %10 civarında tutularak korozyon azaltılmaya çalışılır.<sup>[1,2,8]</sup> Paslanmaz çelik günümüzde ortopedik cerrahide plaklarda, vidalarda, kalça çivilerinde daha düşük maliyeti, daha kolay işlenmesi ve daha kolay temin edilebilmesi nedeniyle kullanılmaktadır.<sup>[1]</sup> Titanyum ve kobalt-krom bazlı alaşımların daha üstün mekanik ve korozyon özelliklerinden dolayı, günümüzde, paslanmaz çeliğin artroplastisi cerrahisinde kullanımı kısıtlanmıştır. Paslanmaz çeliğin aşınma direnci diğer alaşımlara göre göreceli olarak daha zayıf olduğu için artroplastisi cerrahisinde diğer alaşımlar tercih edilmektedir.<sup>[1]</sup> Paslanmaz çelik kullanılarak uygulanan artroplastiler sonrasında sürtünme fazla olduğundan, çok daha fazla sayıda debris materyali açığa çıkmaktadır.

Vitalium gibi krom-kobalt bazlı alaşımlar mükemmel korozyon ve aşınma direncine sahiptir.<sup>[1,8]</sup> Kobalt-krom bazlı alaşımların korozyona karşı asıl direnci gösteren bileşeni kobalttır. Alaşıma molibden ilavesi ile alaşımın partikül büyüklüğü azaltılarak materyalin mekanik özellikleri iyileştirilmektedir. Krom miktarı artırılarak alaşımın katı çözeltilere olan korozyon direnci artırılır.<sup>[8]</sup> Kobalt-krom bazlı alaşımların başta yorulma direnci olmak üzere mekanik özellikleri çok daha üstündür. Yüksek elastisite modülüsüne sahip olan bu materyallerin kullanımı sonrasında buna bağlı stres yoksunluğu ile ilişkili komşu kemik kaybı ortaya çıkabilir.

Titanyum ve titanyum alaşımları mükemmel biyomekanik özelliklere sahiptir. Titanyum inert özelliği sahiptir. Nontoksik olması, alerjik reaksiyon oluşturmaması, doku içinde renk değiştirmemesi, manyetik özelliği olmaması, küçük boyutlu implantların rahatlıkla üretilebilmesi titanyumun ortopedik girişim kullanımını artırmaktadır.<sup>[8]</sup> Orta seviyedeki elastisite modülüsü, yüksek yorgunluk direnci, yeterli korozyon direnci ve düşük ağırlığı nedeni ile günümüzde ortopedik cerrahide tercih edilir olmuştur. Titanyumun kemiğe sıkıca temasta olduğu gösterilmiştir, bu sayede gevşeme riski azalmakta uzun dönemli sağkalım şansı artmaktadır. Titanyum ve titanyum alaşımları üzerlerinde TiO<sub>2</sub>'den oluşan yapışkan bir okside film tabaka oluşturularak korozyona karşı direnç oluşturur.<sup>[1,8]</sup> Titanyum ve titanyum alaşımlarının bu avantajlarının yanı sıra göreceli olarak pahalı olmaları, işlenmelerinin daha zor olması, düşük makaslama direnci ve düşük sürtünme direnci gibi dezavantajları vardır. Düşük sürtünme direncine bağlı olarak artroplastisi ameliyatlarında yüzey malzemesi olarak kullanımı tercih edilmemektedir. Titanyum yerine daha yüksek sürtünme direncine sahip Kobalt-krom bazlı metaller ya da seramikler tercih edilerek kırılma ve parçacık oluşumu azaltılmaya çalışılmaktadır.<sup>[1]</sup>

Ortopedik cerrahideki gelişmelerle paralellik gösterecek şekilde biyomateriyallerin kullanım alanları gittikçe artmaktadır. Ortopedik cerrahide adı anılan materyaller tek başına ya da birbirleri ile kombine edilerek çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Hasta ve hastalığın durumuna göre en uygun materyal kombinasyonun seçilmesi yüz güldürücü sonuçlar elde etmek için en önemli faktörlerdendir. Uygun seçimin yapılabilmesi için ise bu materyallerin metalurjik, biyolojik ve kimyasal özelliklerinin, birbirleri ile etkileşimlerinin, birbirlerine olan üstünlük ve dezavantajlarının bilinmesi çok önemlidir. Bu aşamada yapılabilecek stratejik yanlışlar sonucu kötü yönde etkilerken uygun seçim ile kombine edilen doğru cerrahi teknikler hem

hasta hem hekim hem de ekonomik yönden çok yüz güldürücü sonuçlar doğuracaktır. Araştırmalar en ideal biyomateryal seçimi yapılırken oluşabilecek komplikasyonları minimuma indirmeyi amaçlar.

### METAL DEBRİSLERE BAĞLI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR VE METALLOZİS

Ortopedik biyomateryallere bağlı komplikasyonların oluşumunda konağın durumu ve lokal dokuların durumunun yanı sıra biyomateryallerin mekanik ve biyolojik özellikleri, uygulama şekli ve tekniği çok önemlidir. Ortopedik cerrahide kullanılan materyallerin temel grubunu dayanıklılık nedeniyle metaller oluşturmaktadır. Eklem artroplastilerinde polietilen üzerine metal yüzey kullanımı en yaygın artroplastisi tipi olmakla birlikte teorik olarak bu tip kombinasyonlardaki muhtemel polietilen aşınmasına bağlı debris hastalığının önüne geçmek ve osteoliz insidansını düşürmek amacı ile metal üzerine metal kombinasyonu 1990'lı yıllardan itibaren iyileştirilmiş metalurjik ve tasarım özellikleri ile tekrar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>[3,9]</sup> Ancak bu kombinasyonun kullanımı da komplikasyonları tamamen ortadan kaldıramamıştır. Metal üzerine metal kombinasyonu kullanılan artroplastilerdeki başarısızlığın muhtemel nedeni olarak hastanın metal hipersensitivitesine yatkınlığı gösterilebilir.<sup>[10]</sup> Hastanın metal hipersensitivitesine yatkınlığı aseptik gevşemeye neden olabileceği gibi metal, debris ile komşu dokular arasında etkileşime de neden olabilir.<sup>[9]</sup>

### FİZYOPATOLOJİ, KLİNİK, RADYOLOJİK HİSTOLOJİK BULGULAR

Ortopedik cerrahi sonrasında metalik biyomateryal kullanımına bağlı en yıkıcı komplikasyonlardan biri artmış serum metal düzeyleri ve metallozistir. Metallozis periprostetik kemik ve yumuşak dokuya metalik aşınma debrislerinin infiltrasyonu olarak tanımlanır.<sup>[11]</sup> Buna bağlı oluşabilecek sistemik ve lokal olumsuzluklar hayati önem taşımaktadır. Metallozisin kesin insidansı kliniğin ve radyolojik bulguların farklılıklar göstermesine bağlı tam net olarak bilinmemektedir.<sup>[11,12]</sup> Artmış serum metal düzeyleri ve metallozisin nedeni metalurjik yetersizlik, üretim ve sterilizasyon yöntemleri, implantların yerleştirilme şekli, hatalı dizilim, implantla kemik arasındaki sıkışma, modüler protezlerde prostetik parçalar arasındaki sürtünme, metalik implant ile kemik ya da çimento arasındaki mikrohareketler, üçüncü cisim aşınması, artmış fiziksel aktivite olabilir.<sup>[13]</sup>

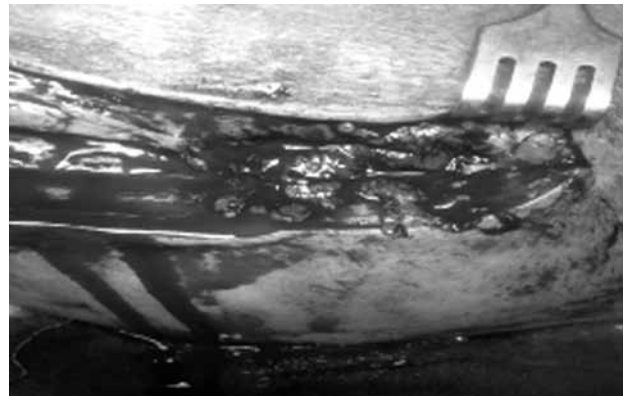
Birçok çalışmada metal üzerine metal kombinasyonu kullanılan artroplastili hastalarda normal bireylere göre artmış serum ve idrar krom, kobalt, molibden ve titanyum düzeyleri saptanmıştır.<sup>[9]</sup> Açığa çıkan serbest

metal iyonları metal-protein kompleksleri oluşturarak immün sistem aktivasyonu ya da inhibisyonu ile hipersensitivite yanıtları, sitotoksik etkiler ve olası lösemi gibi onkojenik etkiler ortaya çıkarabilmektedir.<sup>[9,13]</sup> Sistemik yüksek kobalt düzeyinin tiroid disfonksiyonu, kardiyomiyopati ve karsinojenik özelliğe sahip olduğu, yüksek krom ve vanadyum düzeyinin kardiyak ve renal fonksiyon bozukluğunun yanı sıra psikozaya neden olduğu, titanyum toksisitesinin pulmoner ve trombosit disfonksiyonuna ve kemik iliği baskılanmasına neden olduğu gösterilmiştir.<sup>[14]</sup>

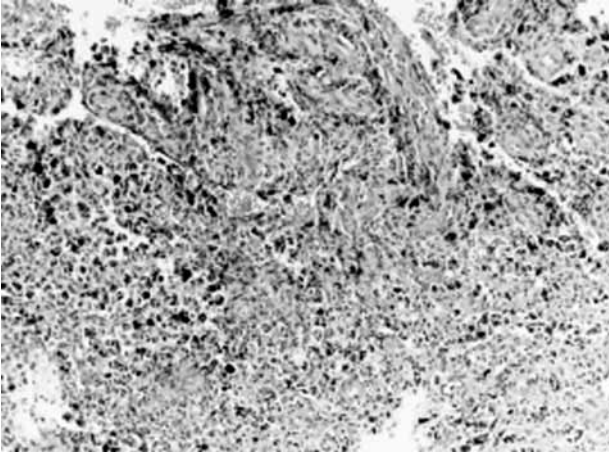
Sistemik dolaşıma geçmeyen, lokal biriken metal partiküller metallozise neden olur. Metallozisin klinik bulguları çok değişken olabilmektedir. Ağrı, eklem efüzyonu, granülom formasyonuna bağlı ekstraartiküler şişlik, fistül, hipersensitivite benzeri immünolojik yanıt, sistemik semptomlar görülebilir.<sup>[9,15]</sup> Aseptik gevşeme olan olgularda ağrı ve instabilite olabilir.<sup>[15]</sup>

Makroskopik olarak metallozis olan olgularda fistülizasyon, siyah renkli akıntı, siyaha boyanmış periprostetik kemik ve yumuşak dokular, kaslar ve cilt altı doku gözlenir (Şekil 1).<sup>[16,17]</sup> Histolojik olarak metal debris etrafında yaygın lenfositik ve plazmositik infiltrasyon olduğu histiyosit ve yabancı cisim dev hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. Metal partiküller ekstraselüler metal depozitler ya da histiyosit ve dev hücrelerin içinde intrastoplazmik debris olarak gözlenir. Sinovyal doku ve periprostetik dokuda yaygın nekroz, endotelial ödem, lokalize kanama, fibrin eksudasyonu olabilir (Şekil 2).<sup>[9]</sup> Oluşan enflamasyon ve immünolojik reaksiyonuna bağlı osteoliz ve aseptik gevşeme olabilmekle beraber her metallozis olgusunda aseptik gevşeme, osteoliz olmamaktadır.<sup>[16]</sup>

Radyolojik olarak direkt röntgenografilerde metalik debris materyallerinin oluşturduğu "bubble sign" denen radyodens çizgiler gözlenebilir. Ayrıca periprostetik osteoliz bazı olgularda görülebilir.<sup>[17]</sup> Ayrıca



**Şekil 1.** Metal üzerine metal total kalça protezi sonrası oluşan metallozisin makroskopik görünümü.



**Şekil 2.** Metallozise ait mikroskopik görünüm (H-E x 40).

radyolojik olarak bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinde komşu dokularda metalik debrisler gösterilebilir.<sup>[17]</sup>

### TEDAVİ

Metallozis gelişen olgularda klinik ve radyolojik bulgular değişken olduğu için tedavi kişiden kişiye değişkenlik göstermektedir.<sup>[11,15]</sup> Metalik debris birikiminin tamamının çıkarılması oluşturulacak iyatrojenik yumuşak doku hasarının çok büyük olabileceği için her zaman mümkün olmamaktadır. Oluşmuş olan ya da oluşabilecek olan osteolizin tedavisi metalik debris birikiminin uzaklaştırılmasından daha önemlidir. Bu amaçla yapılacak olan debridman ya da düzeltme cerrahisi tercih edilecek olan tedavidir.<sup>[11,15]</sup> Erken dönemde yapılacak olan debridman ya da düzeltme cerrahisi kemik stokunun kaybını önlemektedir.

Sonuç olarak, metallozis önlenemeyen, erken tanı ve tedavi ile yüz güldürücü sonuçların elde edilemediği, tedavi edilmediği zaman yıkıcı sonuçları olan bir hastalıktır.

### KAYNAKLAR

1. Navarro M, Michiardi A, Castaño O, Planell JA. Biomaterials in orthopaedics. *J R Soc Interface* 2008;5:1137-58.
2. Özalp Y, Özdemir N. Biomaterials and biocompatibility. *J*

3. Fac Ank Phar 1996;25:51-75.
4. Hench LL, Polak JM. Third-generation biomedical materials. *Science* 2002;295:1014-7.
5. Hench LL. Biomaterials. *Science* 1980;208:826-31.
6. Tullberg T. Failure of a carbon fiber implant. A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 1998;23:1804-6.
7. Schuh A, Holzwarth U, Kachler W, Göske J, Zeiler G. Surface characterization of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-blasted titanium implants in total hip arthroplasty. *Orthopade* 2004;33:905-10. [Abstract]
8. Abramson S, Alexsander H, Best S, Bokros JC, Brunski JB, Colas A, et al. Classes of materials used in medicine. In: Ratner BD, Hoffman AS, Lemons JE, Schoen FJ, editors. *Biomaterials science: an introduction to materials in medicine*. 2nd ed. New York: Elsevier Academic Press; 2004. p. 67-99.
9. Gür AK, Taşkın M. Metalik biyomalzemeler ve biyoyum. *Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları Dergisi* 2004;2:106-13.
10. Neumann DR, Thaler C, Hitzl W, Huber M, Hofstädter T, Dorn U. Long-term results of a contemporary metal-on-metal total hip arthroplasty: a 10-year follow-up study. *J Arthroplasty* 2010;25:700-8.
11. Milosev I, Trebse R, Kovac S, Cör A, Pisot V. Survivorship and retrieval analysis of Sikomet metal-on-metal total hip replacements at a mean of seven years. *J Bone Joint Surg [Am]* 2006;88:1173-82.
12. Chang JD, Lee SS, Hur M, Seo EM, Chung YK, Lee CJ. Revision total hip arthroplasty in hip joints with metallosis: a single-center experience with 31 cases. *J Arthroplasty* 2005;20:568-73.
13. Su EP, Callander PW, Salvati EA. The bubble sign: a new radiographic sign in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003;18:110-2.
14. Wagner M, Wagner H. Medium-term results of a modern metal-on-metal system in total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2000;379:123-33.
15. Khan WS, Agarwal M, Malik AA, Cox AG, Denton J, Holt EM. Chromium, cobalt and titanium metallosis involving a Nottingham shoulder replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90:502-5.
16. Sayed-Noor AS, Sjöden GO. Severe metallosis after total elbow arthroplasty-a case report. *Hand (N Y)* 2009. [Epub ahead of print]
17. Park YS, Moon YW, Lim SJ, Yang JM, Ahn G, Choi YL. Early osteolysis following second-generation metal-on-metal hip replacement. *J Bone Joint Surg [Am]* 2005;87: 1515-21.
18. Heffernan EJ, Alkubaidan FO, Nielsen TO, Munk PL. The imaging appearances of metallosis. *Skeletal Radiol* 2008;37:59-62.