



Metal duyarlılığı ve metalloz*

Hypersensitivity to orthopaedic implants and metallosis

Fatma Düşünür Günsen, Aytül Zerrin Sin

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı

Metal hipersensitivitesi, özellikle nikel duyarlılığı toplumda sık görülen bir durumdur. İmplant metaller biyolojik sıvılarla temas ettiğinde aşınır ve demir, krom, nikel, alüminyum ve molibden gibi metalik iyonlar salınır. Bu metal iyonları lokal veya sistemik etkilerle hipersensitivite reaksiyonlarına neden olabilir. İmplant materyale karşı gelişen reaksiyonlardan “T-hücre aracılı Tip IV, geç tip hipersensitivite yanıtı” sorumludur. Yama testi metal duyarlılığını göstermede altın standarttır. Rutin olarak operasyon öncesi yama testi önerilmemektedir. Hastanın öyküsünde kişisel metal duyarlılığı öyküsü var ise yapılmalıdır. Hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesi sırasında kimin hipersensitivite reaksiyonu geliştireceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Metal hipersensitivitesi; psödötümör formasyonuna, kronik ağrıya, eklem efüzyonuna hatta protez başarısızlığına ve değiştirilmesine neden olabileceğinden, ortopedide önemli bir sorundur.

Anahtar sözcükler: metal duyarlılığı; ortopedik implantlar; alerji

Sensitivity to metals is very common, especially to nickel. Implanted metals corrode when in contact with biological fluids and release metallic ions of iron, chromium, nickel, aluminum, molybdenum etc. These metal ions may cause local or systemic effects and induce hypersensitivity reactions. Cutaneous reactions over the implanted device are primarily T-cell mediated type 4 delayed-type reactions. Patch test evaluation is the gold standard for searching metal hypersensitivity. Routine pre-implant patch testing is not recommended; it should be performed before operation if the patient has a personal metal allergy history. Currently available testing methods cannot predict which patients will develop hypersensitivity reactions following insertion of metallic implants. Metal hypersensitivity is an important problem in orthopedics, because of its potential role in formation of pseudotumors, chronic pain, joint effusion, and also prosthetic joint failure and need for revision.

Key words: metal hypersensitivity; orthopaedic implants; allergy

İnsan vücudunda metallerden üretilmiş tedavi araçları yüz yılı aşkın bir süredir kullanılmakta; uygulamaların sayısı ve uygulanan tıp dalları giderek artmaktadır. Sert materyal kullanımına daha uygun olduğu düşünülen kas-iskelet sisteminden başlayan bu uygulamalar, bugün hemen her sisteme yayılmıştır. Metaller insan vücudunda genellikle biyolojik uyum sorununa yol açmadıklarından, başta ortopedi olmak üzere, jinekoloji, kardiyovasküler cerrahi, otorinolaringoloji, nöroşirürji ve diş hekimliğinde sıklıkla kullanılmaktadır. Değişik tiplerdeki plaklar, vidalar, eklem protezleri, tel ve çiviler, sütür materyalleri, stentler ve diş dolgularında metal yapılar bulunur. Metallerin insan vücuduna kalıcı olarak yerleştirilmesi, gerektiğinde onlardan hareketli olacak şekilde de yararlanılması,

zamanla daha öncesinde farkında olunmayan sorunlarla karşılaşılmasına yol açmıştır. Kullanılan metal materyallerin neden olabileceği duyarlılık ve alerji, son on yıldır giderek artan şekilde hekimlerin ilgisini çekmektedir.

Toplumda metal duyarlılığı sık görülen bir sorundur. Genel popülasyonun %10–15’inde metallerle karşı reaksiyonlar, ciltte görülür. Klinik pratikte en sık nikel karşı duyarlılık ile karşılaşılır. Paslanmaz çeliğin önemli bir bileşeni olan nikel içerikli maddelerin günlük yaşamda çok sık kullanılması ve bu nedenle sık temas edilmesi, bu durumun en önemli nedenidir. Yapılan toplum temelli çalışmalarda, nikel duyarlılığı %10–19 gibi yüksek oranlarda saptanmaktadır. Nikelden sonra alerjenik olan iki metal kobalt ve kromdur.^[1,2]

* Bu makale genç yaşta en verimli çağında aramızdan ayrılan Uzman Doktor Fatma Düşünür Günsen’in aziz anısına ithaf olunmuştur.

- İletişim adresi: Prof. Dr. Aytül Sin, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir
Tel: 0232 - 390 44 06 e-posta: aytulsin@yahoo.com
- Geliş tarihi: 19 Aralık 2018 Kabul tarihi: 19 Aralık 2018

Metallere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları genellikle, takılar, düğmeler, saat kayışı ve gözlük gibi metallerin deri ile temas ettiği yerlerde kontakt dermatit olarak görülür. Bununla birlikte, dokuların içine yerleştirilen ortopedik metalik implantlara karşı da immünolojik duyarlanma gelişerek reaksiyonlara yol açabilir.

Sistemik Kontakt Dermatit

Cilt yoluyla temas ederek herhangi bir alerjene karşı duyarlılığı gelişmiş olan bir kişinin aynı alerjenle sistemik olarak karşılaşması sonrası (oral, intravenöz, intra-artiküler, transmukozal veya transkutanöz) deride veya implantın yerleştirildiği dokuda gelişen immünolojik reaksiyonları tanımlamak için kullanılır.^[3] Sistemik yerleştirilen implante materyallere bağlı gelişen bu reaksiyonlar nispeten daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Literatürde, implante metale bağlı deride reaksiyon gelişme sıklığı %0,1 ila %5 oranında bildirilmektedir.^[4,5] Oluşan bu reaksiyonlar nedeniyle metal hipersensitivitesi ve implant başarısızlığı arasındaki ilişki günümüzde merak konusudur.^[6]

METAL HİPERSENSİTİVİTESİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

Yapılan çalışmalarda, metal duyarlılığı gelişmesi için bazı risk faktörleri ortaya konmuştur. Kişinin yaşamında metallerle daha önce çeşitli yollarla karşılaşmış olması (takılar, özellikle *piercing*'ler, diş dolguları, gıda katkı ürünlerindeki çinko ve kobalt vb.) metal duyarlılığı gelişmesine neden olabilir. Daha fazla takı kullanımı nedeniyle kadınlar; metal, boya ve inşaat işlerinde çalışanlar; aile öyküsü olanlar, metal duyarlılığı yönünden daha risklidir. Hastalar değerlendirilirken risk faktörleri olup olmadığı sorgulanmalı, artmış riske sahip hastalar implant kullanımı öncesi bilgilendirilmeli ve gelişebilecek reaksiyonlara karşı uyanık olunmalıdır. Tablo 1'de risk faktörleri ve göreceli risk artışları belirtilmiştir.^[7]

METAL HİPERSENSİTİVİTESİ PATOFİZYOLOJİSİ

Biyolojik doku ve sıvılar ile karşılaşan tüm metaller aşınmaya (korozyon, abrazyon, çözünme kaynaklı) uğrar. Bunun sonucunda, komşu dokularda ve vücut sıvılarında metal iyonlarının varlığı saptanabilir (Şekil 1). Ayrıca, metallerin hareketli eklem protezlerinde kullanılması, sürekli yinelenen sürtünmelere bağlı olarak çok daha yoğun bir aşınma ile metal iyonlarının doku ve sıvılara geçişine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda, özellikle metalik protezi olan olgularda kapsüler-periprostetik dokuda, ekstrakutanöz olarak karaciğer, dalak ve lenf nodlarında ve ayrıca idrar ve serumda anlamlı seviyelerde metal iyonları varlığı gösterilmiştir.^[8-10] Materyalden

salınıp ortama geçen metal iyonları hapten gibi davranarak vücuttaki doğal proteinlere bağlanır. Bu şekilde oluşan metal iyonu + protein kompleksi anti-jenik özellikleri nedeniyle makrofajlar tarafından tanınır. Lokal immün sistem aktive olur, takiben uzak bölgelerde bile sistemik immün yanıt ortaya çıkabilir.^[11] Hem doğal hem de kazanılmış immün yanıt, gelişen reaksiyonda rol oynar. Dokulardaki yabancı metal iyonlarını fagosite eden makrofajlardan ortama salınan TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-1 α gibi inflamatuvar sitokinler inflamasyon kaskadını başlatır. Devamında, antijen sunan hücreler tarafından T lenfositleri (özellikle CD4+ Th1 tipi) uyarılır, bu lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- γ , IL-1 ve IL-2) implant bölgesine makrofajların toplanmasına neden olur. Bu şekilde metale karşı lokal olarak başlayan immün yanıt, salınan sitokinlerin dolaşıma geçmesiyle sistemik hale gelir.^[12-14]

Metalik implantlara karşı gelişen aşırı duyarlılıkların yanı sıra ayrıca implantın başka bileşenlerine, örneğin kemik çimentosundaki akrilatlar, benzol peroksit vb. diğer maddelere karşı da alerjik reaksiyon gelişebilir. Bircher ve ark.'nın beş hastalık olgu serisinde, benzol peroksit karşı reaksiyon gelişen hastalarda ağrı, şişlik, kaşıntı ve implant kaybı bildirilmiştir.^[15]

Periprostetik doku reaksiyonlarının histopatolojik incelemesinde genellikle diffüz vaskülit ve/veya perivasküler lenfositik infiltrasyon, lokalize kanamalar ve nekroz izlenir. Genel olarak doku reaksiyonu, baskın hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır. Birinci tip; yabancı cisim reaksiyonları şeklinde, immünolojik hafızanın olmadığı makrofajların baskın olduğu tiptir. Diğerinde ise T-lenfositlerin ağırlıkta olduğu T-hücre aracılı reaksiyon oluşur. Diffüz/perivasküler lenfositik infiltrasyon vardır. Bu mekanizmada kazanılmış immün sistem aktive olur ve immünolojik hafıza oluşur.^[16] Metalik ve

Tablo 1. Metal hipersensitivitesinde risk faktörleri ve göreceli risk artışları

Risk faktörü	Göreceli risk
Kadın cinsiyet	4
Küpe kullanımı	3,2
Egzema öyküsü	3
Birinci derece akrabalarında metal alerjisi	2,8
Sigara öyküsü	1,4-3
Asemptomatik eklem protezi bulunması	2-3
Başarısız eklem protezi öyküsü	3-6



Şekil 1. Diz eklem protezinin metalik patellar komponentinde meydana gelen aşınma.

metalik olmayan implante materyallere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarının çoğu antikor aracılı değil, T-hücre aracılı Tip IV geç tip immün yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Gelişen bu immün yanıt esnasında salınan pro-inflamatuvar sitokinler, komşu kemik dokuda osteoklast proliferasyonu ve osteoblast inhibisyonu yaparak lokal osteopeni, osteoliz ve protezde gevsemeye neden olur.^[17] Ayrıca olası diğer mekanizma ise, metaller üzerindeki osteoklast proliferasyonunun metallerde degradasyona yol açarak cihazdan metallerin salınmasına, metal iyonlarının serum düzeylerinin artmasına, sistemik düzeylerinin yükselmesi sonrası immün sistemin uyarılmasına neden olacağı şeklindedir.^[11]

İMPLANTE MATERYALE KARŞI OLUŞAN KLİNİK REAKSİYONLAR

Ortopedide en sık kullanılan metaller; paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımı ve titanyum alaşımlarıdır. Paslanmaz çelik, ucuzluğu ve kolay temin edilebilmesi; kobalt-krom alaşımları üstün dayanıklılıkları; titanyum alaşımları da yüksek biyo-uyumlulukları nedeniyle tercih edilmektedir. Bunlardan en fazla paslanmaz çelik, yüksek oranda nikel içerir. Ancak, hemen hemen tüm metal alaşımlarında çok az miktarlarda bile olsa nikel bulunur. Tablo 2’de, ortopedide sık kullanılan metallerin elemental kompozisyonları ve biyolojik reaktivitelerinin karşılaştırması yer almaktadır.^[7]

Tablo 2. Sık kullanılan ortopedik materyallerin elemental yapısı ve karşılaştırmalı biyolojik reaktiviteleri^[7]

Ortopedik Metal	İmmünojenite	Elemental Bileşimler								
		Ni	Co	Cr	Mo	Ti	Al	Va	Fe	Diğer
Paslanmaz çelik 316L	Yüksek	%8-35	-	%20	%2-3	-	-	-	>%50	%2 mangan ve %1’den fazla silikon
Co-Cr-Mo	Orta	%0-0,5	%60-70+	%27-30	%5-7	-	-	-	-	%1 mangan ve silikon
Vitaliyum	Düşük	-	%61	%32	%5,6	-	-	-	-	<%0,5 mangan ve silikon
Titanyum alaşımı	Düşük	-	-	-	%0-15	%85-99+	%0-6	%0-4	-	-
Oksinyum	Çok düşük	-	-	-	-	-	-	-	-	%97,5 zirkonyum ve %2,5 niyobiyum
Nitinol	Yüksek	%45	-	-	-	%55	-	-	-	-

Ni, nikel; Co, kobalt; Cr, Krom; Mo, molibden; Ti, titanyum; Al, alüminyum; Va, vanadyum; Fe, demir.



Şekil 2. Diz eklem protezinde metalik aşınmaya bağlı çevre yumuşak dokularda gelişen siyah renkli metalik debris birikimi (metallos).

İmplant bölgesi üzerindeki deride gelişen dermatit, kızarıklık, ısı artışı gibi deri değişiklikleri alerji için son derece spesifiktir, ancak başlangıç semptomu olarak nadirdir. En sık görülen başlangıç belirtisi hareket kısıtlılığıdır. Bunun dışında; yara iyileşmesinde gecikme, enfeksiyonu taklit eder şekilde implant yerleştirilmesinin ardından başlayan ve geçmeyen ağrı, şişlik, sıvı birikimi ve hareket kısıtlılığı diğer yakınmalardır. Lokalize kızarıklık ve sıcaklık artışı da görülebilir, ancak ameliyat sonrası erken enfeksiyondan ayırt edici olarak, bu yakınmalar insizyon kenarları üzerinde yoğunlaşmış değildir. Ancak, tanımlanan bu bulguların tamamı nonspesifik olup; öncelikle başta enfeksiyon olmak üzere çok daha sık karşılaşılan sorunlar düşünülmeli ve aranmalıdır.

Ortopedide protezlerde kullanılan metallere karşı hipersensitivite reaksiyonları ve buna bağlı protezin gevşemesi ilk olarak 1970-1980'li yıllarda tanımlanmıştır. Bu sorun, en fazla kalça ekleminde kullanılan, her iki yüzeyin de metallere oluştuğu, metal-metal sistem olarak adlandırılan hareketli protezlerde görülmektedir. Ortopedistlerin metal duyarlılığı ve alerjisi sorunları ile pratik olarak karşılaşmaları bu sistemlerin bir ara yaygın bir şekilde kullanılması ile gerçekleşmiştir. Aslında metal-plastik sistemlerin zayıf noktası olan aşınma sorununa çözüm olması amacıyla geliştirilen bu implantların, çözdüklerinden çok farklı ve yoğun sorunlara neden oldukları zamanla fark edilmiş; bunlardan kaçınabilmek amacıyla başka sistemlere (seramik-seramik) yönelim olmuştur.

Günümüzde, bütün dünyada olduğu gibi ülkemizde de diz eklem protezlerinin uygulama sayısı kalça eklem protez sayılarını aşmıştır ve giderek daha da yükselmeye devam etmektedir. İyi olan nokta; diz eklem protezlerinde metal hipersensitivite reaksiyonlarının kalçaya oranla çok daha az görülmesidir. Günümüzde diz eklem protezi uygulanan hastalarda metalik implantlara karşı hipersensitivite gelişme insidansı %1'den daha az olarak düşünülmektedir. Ancak, hareketli metalik komponentlerin birbirleriyle istenmeyen temaslarının gerçekleşmesi durumunda çevre dokularda metal debris birikimi (*metallosis*) ve vücut sıvılarına yoğun metal iyon salınımı görülebilir (Şekil 2). Ayrıca, fazla miktarda ve birbiriyle etkileşim halindeki metalik komponentlerin kullanıldığı revizyon (protez değişimi) girişimlerinden sonra bu sorunla daha sık karşılaşmaktadır. Bir diz artroplastisi sonrasında karşılaşılan sorunların metal alerjisine bağlı olduğu kararına varmadan önce, olası tüm diğer nedenlerin dışlanmasına özen gösterilmelidir. Yine bu tür reaksiyonlar, metalik intervertebral disk replasmanı sonrası da görülebilmektedir.

Eklem protezi uygulanmış hastalarda metal duyarlılığı artar. Protezlerinde herhangi bir sorun olmayan, herhangi bir yakınması da olmayan bu hastalarda, protezi olmayanlara oranla üç kat daha fazla, ciltte metal duyarlılığı sorunu ile karşılaşmaktadır. Eğer protez gevşemiş ve dengesini yitirmişse, metallere karşı duyarlılık saptanma olasılığı normal popülasyona göre altı kat daha fazla olmaktadır. Bugün için, metal duyarlılığının protezde sorun çıktıktan sonra mı geliştiği,

yoksa normal olarak karşılaşılan metal aşınması ve iyon salınımının protezde gevşemeye mi yol açtığı sorusu tam olarak aydınlatılamamıştır.

Total eklem artroplastisindeki başarısızlıkların %5 kadar bir bölümünden metallere karşı oluşan gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.^[18] Kronik istirahat ağrısı, tekrarlayan dermatit, protezli eklem etrafında ısı artışı, non-enfeksiyöz lokal sıvı birikimleri de hipersensitivite kaynaklı olabilir. Özellikle eklem hareket açıklığında azalma ilk ortaya çıkan sessiz semptom olabilir, bu yüzden hasta bu açıdan bilinçlendirilmelidir. Yine, daha nadir olarak protez çevresi dokularda görülen ALVAL (akut lenfositik damar ilişkili lezyon) ve lokal psödotümör, patofizyolojileri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, metale karşı geç tip immün reaksiyon sonucu geliştiği düşünülen klinik tablolarıdır. Her iki klinik tablo da, protez disfonksiyonu ve hatta protez başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir.^[7] Ortopedik implantlardaki başarısızlıklar, alerjiden ziyade sıklıkla non-alerjik nedenlere bağlıdır. Bunlar arasında enfeksiyonlar, instabilite ve tekrarlayan dislokasyon, aseptik osteoliz ve kırıklar en sık görülenleridir. Özellikle metalik implant-eklem protezi bölgesinde gelişen enfeksiyon, ortopedistlerin oldukça çekindikleri, tanı ve tedavisinde güçlük çektikleri, zaman zaman metal alerjisi sorunlarından ayırt edilmesinin oldukça güç olduğu ancak metal alerjisine oranla çok daha sık olarak görülen bir komplikasyondur.^[19]

Eklem protezlerinin aksine, kırık tespiti amacıyla kullanılan metalik implantlara karşı hipersensitivite reaksiyonları çok daha az sıklıkta görülmektedir. Bunun başlıca nedeni; bu implantların herhangi bir harekete sahip olmamalarıdır. Bu protezler, kırık kaynadıktan sonra da hemen tümüyle hareketsiz hale gelir, böylece metal aşınmasına yol açan en önemli faktör ortadan kalkmış olur. Bu implantların kullanımıyla da, eklem protezlerinde olduğu gibi, ancak daha düşük oranlarda ve kısa süreli metallere karşı cilt duyarlılığında artış görülebilmektedir.

METAL HIPERSENSİTİVİTESİNDE TANI

Görüntüleme

Metalik implantlara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının hiçbir görüntüleme yöntemi ile (röntgen, bilgisayarlı tomografi [BT], manyetik rezonans [MR] görüntüleme, sintigrafi, vb.) ortaya konabilen özgün bir bulgusu yoktur. Ancak ayırıcı tanıda, eğer varsa, diğer sorunları dışlamak için işe yarayabilir. MR ile elde edilen görüntü kalitesinin metalik implant olan bölgelerde bozulduğunu da akılda tutmak gerekir. ALVAL ve psödotümör gibi yumuşak doku ağırlıklı lezyonların

değerlendirilmesinde metal artefakt baskılamalı MR ya da ultrasonografiden (US) yararlanılabilir.

Laboratuvar Bulguları

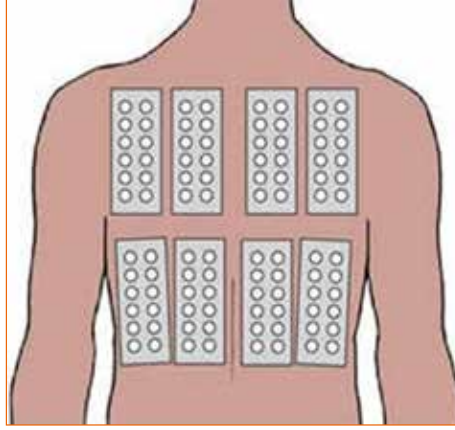
Laboratuvar testlerinin asıl amacı enfeksiyon varlığını dışlamaktır. Metal hipersensitivitesi varlığında serumdaki inflamasyon belirteçleri normal ya da hafifçe yükselmiş olabilir. Her ne kadar ölçümleri ucuz ve pratik olmasa da, ortopedik implantlara karşı gelişen alerjik reaksiyonların tanısında serum metal iyon düzeylerinin ölçümü ile ilgili devam eden birçok çalışma vardır. Metal iyon testleri semptomatik metal-metal implantlarında veya radyografik değişiklik gösteren hastalarda yol gösterici olabilir. Görüntüleme sonuçları pozitif ise serum iyon düzeyinin 5 mg/L'nin üstüne çıkması, ileri görüntüleme ve eklem aspirasyonu açısından endikasyon olduğunu ortaya koyar.^[20] Her türlü metalik implant kullanımı sonrası bu düzeylerde artış görülebilir. Ancak protez sorunlu hale gelmiş ise, o zaman bu artış çok daha yüksek olabilir. Bu nedenle bazı yazarlar, düşük riskli asemptomatik hastalarda bile bazal ve periyodik iyon seviyesi ölçümlerini savunmaktadırlar.^[21] Yine, eklem sıvısının ponksiyonu enfeksiyonu dışlamada işe yarar. Klinik olarak tanı kesin ise veya laboratuvar değerleri açıklanamaz şekilde anormal ise yapılmalıdır. Hipersensitivite reaksiyonlarında sitolojide beyaz hücre sayısında artış, özellikle monositlerin yüzdesinde yükselme olur. Bu bulgular özgül değildir ve kabul edilebilir bir *cut-off* değeri yoktur. Metal hipersensitivitesine ilişkin güvenilir bulgular vermemektedir.^[19]

Alerji Testleri: Ne Zaman, Hangi Test?

Epikutanöz yama testleri, metalik implantlara ve kemik çimentosuna karşı gelişen gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarının tanısında bugün için altın standart kabul edilen, *in vivo* uygulanan bir testtir. Test edilecek maddeler ticari olarak, standardize edilmiş konsantrasyonlarda bulunur. Sırt bölgesindeki cilde yapıştırılır ve 48 saat o bölgede kalır (Şekil 3-5). Çıkarıldıktan 15 dakika sonra ilk ve bundan 24 saat sonra 2. değerlendirme yapılır. Yetmiş iki ve 96. saatlerdeki değerlendirmelere ek olarak 5., 6., ve 7. günlerde de hasta tekrar çağırılarak maddelerin uygulandığı yerlerde reaksiyon gelişimi kontrol edilir. Daha ileri günlerde de (11. ve 14. gün gibi) geç değerlendirmelerin yapılması önerilmektedir. Değerlendirme, test edilen maddelerin uygulandığı alanda eritem, endürasyon ve vezikül oluşumunun şiddetine göre "negatif - kuşkulu pozitif - +1'den +3'e kadar pozitiflik" olarak yapılır (Şekil 6). Testin kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilirliği ve kısa sürede sonuç vermesi avantajlarıdır. Ancak test sonucunun, değerlendiren kişinin görsel yorumuna bağlı



Şekil 3. Test materyallerinin hazırlanması.



Şekil 4. Test materyallerinin uygulanması. Hazırlanan materyaller sırt bölgesine uygulanır.



Şekil 5. Test materyalleri uygulanmış bir hasta.



Şekil 6. Test materyalleri çıkartıldıktan sonra değerlendirme.

olması, materyaller arasında kontaminasyon olasılığı, çevresel etkenler ve pek çok başka faktöre göre değişiklik göstermesi dezavantajlardır. Bu etkenlerin yanı sıra en önemli nokta, metallere karşı cilt dokusunun ve derin dokuların duyarlılıklarının ve reaksiyonlarının farklılık göstermesi, testin güvenilirliğini şüpheli kılmaktadır. Yani: derinin antijen sunucu hücreleri olan Langerhans hücreleri deriye özeldir. Derin dokulardaki antijen sunucu makrofajlarla kıyaslandığında, karşılaştığı antijenleri oldukça farklı mekanizmalar kullanarak işleme tabi tutar. Bu durum, olası implant duyarlılığını ortaya koymada ameliyat öncesi yapılan yama testinin güvenilirliğini sınırlar.^[7] Ancak tüm bu tartışmalı durumlara rağmen, yama testlerinin metallere veya kemik çimentosuna karşı gelişen olası bir aşırı duyarlılığı ortaya koyma konusundaki güvenilirliğini değerlendiren

31 çalışmanın 28'i bu testin altın standart olduğunu ortaya koymaktadır.^[19]

Metal hipersensitivitesinin tanısı iki dönemde önem taşımaktadır. İlki; metalik bir implant yerleştirilecek kişide bu işlem öncesinde var olan ve ileride sorun oluşturabilecek metal duyarlılığının belirlenmesi; diğeri de metalik implant yerleştirildikten sonra ona karşı gelişmiş olan duyarlılığın ve alerjik reaksiyonların tanısının konmasıdır.

Rutin artroplasti öncesi alerji testlerinin gerekli olup olmadığı halen önemli bir tartışma konusudur. Birçok cerrah, hastanın öyküsünde, metallere karşı deride gelişen bir duyarlılık tanımlanmıyorsa implantlarda sorun olmadığı ve girişim öncesi test yapılmasının gerekmediği konusunda hem fikirdir. Eğer hasta derisinde

herhangi bir metale karşı alerjisinin olduğunu söylüyorsa, bu durumda en iyi yolun hangisi olduğu tartışmalıdır. Yine de, birçok yazar metal alerjisinin tanısı ve değerlendirilmesi açısından bu bilginin değerli olduğunu düşünmektedir. Bu açıdan hastanın ameliyat öncesi sorgulanması önem taşır. Hastaya ‘metal alerjiniz var mı?’ ‘daha önce metallerle temas yerlerinizde ciltte gelişen herhangi bir reaksiyonunuz oldu mu?’ şeklinde sorular sorulmalıdır. Duyarlılığı olan hastalar sıklıkla küpe, kolye, kemer, gözlük veya saat gibi aksesuarlar ile temas ettiklerinde temas alanındaki deride kaşıntı, kızarıklık ve deriden kabark lezyonlar olduğunu belirtirler. Bu hastalarda alerjiye neden olan madde genellikle nikeldir. Ancak, bu tür eşyaların yapısında kobalt, palladium, berilyum ve krom gibi metaller de bulunabilir ve duyarlılık bunlara karşı da gelişmiş olabilir. Alerjik kontak dermatit semptomları tipik olarak kutanöz erüpsiyon, dermatit, kaşıntı, egzamatöz raş, ödem ve ürtiker şeklinde karşımıza çıkar. İmplant metale karşı gelişen reaksiyonlarda ise semptomlar daha geneldir ve spesifik bir nedene bağlanması zordur. Örneğin; açıklanamayan cilt lezyonları bu hastaların doktora en sık başvuru nedeni olabilir. Bu yüzden, hastaları sorgularken kişisel alerji öyküsünün bilinmesi çok önemlidir.^[22-24]

Deri yama testinin işlem öncesi ve sonrası kullanımı, gerekliliği ve tanıya katkısı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kurtis ve ark. tarafından yapılan 44 hastalık geriye dönük bir çalışmada, 22 hastaya ameliyat öncesi, 22 hastaya da ameliyat sonrası yama testi uygulanmıştır. Ameliyat öncesi test yapılan hastaların hepsinde kişisel metal alerjisi öyküsü varken, operasyon sonrası açıklanamayan cilt erüpsiyonları, kronik ağrı, şişlik, implant başarısızlığı olan hastalarda ameliyat sonrası teste başvurulmuştur. Hastalara standart serinin yanı sıra metal serisi ve protez serileri ile de test uygulanmıştır. Ameliyat öncesi test yapılan 22 hastanın 19’unda test yapılan metallerden en az birine karşı pozitiflik saptanmıştır. Beş hastada planlanan implant içeriğine karşı pozitiflik saptanması üzerine bu hastaların dördünde planlanan materyal değiştirilerek duyarlılık saptanmayan başka bir metal kullanılmıştır. Daha sonra 390 gün izlemde herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Ameliyat sonrası test yapılan hastaların ise hiçbirinde protez içeriğindeki materyale karşı duyarlılık saptanmamış; ancak yine de bu hastaların altısının implantı değişik nedenlerle değiştirilmiştir. Yorum olarak; ameliyat sonrası değerlendirmede implant materyaline karşı hiçbir hasta pozitif olmadığından etkisinin net olmadığı, ancak izlem süresinin daha uzun olması ile daha farklı sonuçlar elde edilebileceği belirtilmiştir.^[25]

Başka bir geriye dönük çalışmada 72 hasta, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası test yapılanlar olmak üzere

iki gruba ayrılmıştır. Klinik öyküde metal alerjisi olup ameliyat öncesi test yapılan 31 hastanın 21’inde (%68) en az bir maddeye karşı pozitiflik saptanmış ve bu hastalara uygulanan implantlar pozitiflik veren maddeyi içermeyecek şekilde seçilmiştir. Ameliyat sonrası yakınması olup, enfeksiyon dışlanan ve yama testi yapılan 41 hasta ise çoğunluğu kronik ağrı nedeniyle yönlendirilmiş hastalar olup; 10 hastada implant materyaline karşı pozitiflik saptanmıştır. Bu hastaların altısının yakınmaları revizyon operasyonu yapıldıktan sonra gerilemiştir. Revizyon yapılmayan dört hastanın ise en son kontrollerinde halen yakınmalarının devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuç kısmında, ameliyat öncesi öyküsünde metal alerjisi olanlara mutlaka yama testi yapılması önerilirken; ameliyat sonrası dönemde ilişkili olabilecek yakınma varlığında test yapılması düşünülmeli, testte pozitiflik saptanırsa uygun implantlarla revizyon yapılması önerilmektedir.^[26]

Bravo ve ark.’nın güncel bir çalışmasında, diz eklem protezi uygulaması öncesi deri yama testi ile metallerle karşı duyarlılık saptanan hastalarda hipoalerjen değil standart protez kullanılmıştır. Ameliyat sonrası dönemde yama testi negatif bulunup standart protez kullanılan hastalarla bu hasta grubu arasında komplikasyon, revizyon ve re-operasyon yönünden bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yazarlar tarafından, bu testin ameliyat sonrası sonucu kestirmek ve implant tipini seçmek bakımından pratik bir değerinin olmadığı ve tavsiye edilemeyeceği öne sürülmüştür.^[27]

Birçok çalışmada, öyküsünde metal hipersensitivitesini düşündürecek bulgusu olmayan hastalara ameliyat öncesi test yapılmasının maliyet-etkinlik açısından yararlı olmadığı belirtilmektedir.^[23,24] Diğer taraftan kişisel alerji öyküsünün varlığı ve pozitif yama testi ile periprostetik hipersensitivite reaksiyonu arasındaki bağlantının varlığı da yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konamamıştır.^[19] Hipersensitivite reaksiyonunda tanı amaçlı yapılabilecek değerlendirme ve testler Tablo 3’te özetlenmiştir.^[16]

Metal olmayan materyallere karşı aşırı duyarlılık

Ameliyat sonrası dönemde yakınması olan hastalarda yama test yaparken akılda tutulması gereken bir diğer olasılık; metal dışı maddelere karşı da reaksiyon gelişebileceğidir. Bazı kemik çimentolarında kullanılan N, N-dimetilparatoulidin maddesine karşı alerji gelişiminin hiç de nadir olmadığını bildiren çalışmalar vardır. Diş hekimliğinde kobalt ve krom ile birlikte kullanılmakta olan bu maddeye karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu alerjik kontakt stomatit geliştiği çok iyi bilinen bir durumdur. Benzer şekilde, kemik çimento katkısı olan benzoyl peroksit ve hydroquinoone da alerjik reaksiyonlara yol açabilir.^[28] Bu konuda

Tablo 3. Hipersensitivite reaksiyonunu göstermek için kullanılacak tanı seçenekleri

Test	Hedefleri	Dezavantajları
<i>in vivo</i>		
Hastanın öyküsü	Bilinen alerjenlere karşı kişisel öykünün alınması.	Zaman alıcı. Hastanın verdiği bilgi ile sınırlı.
Yama testi	Metal tuzlarına karşı kutanöz reaksiyonun belirlenmesi.	Sonuçlar her zaman güvenilir değil: irritasyon mu, gerçek reaksiyon mu? Değişik zamanlarda okumalar ile değişik sonuçlar verebilir. Periprostetik dokudaki sorumlu antijenin dermal dokuda değişik haptentik potansiyeli olabilir.
Metal alaşım kullanılan yama testi	Metalik alaşımlara karşı kutanöz reaksiyonların belirlenmesi.	Sonuçlar net olmayabilir: deriye baskı etkisi –gerçek hipersensitivite? Test sonuçları spesifik metal komponentleri ile ilişkilendirilemeyebilir. Periprostetik dokudaki sorumlu antijenin dermal dokuda değişik haptentik potansiyeli olabilir.
Histoloji	Gerçek periprostetik reaksiyonun gösterilmesi.	İnvaziv. Bakan kişiye göre sonuç değişebilir –subjektif. Zaman alıcı. Değişik skorlama sistemleri kullanılabilir.
<i>in vitro</i>		
Lenfosit transformasyon testi (LTT)	Aktive lenfositlerin proliferasyonun uyanılması.	Sınırlı sayıda alerjen test edilebilir. Sınırlı merkezde kullanım. Örneğin, hızlı taşınması gerekli.

beş hastayı içeren bir yayında; ameliyat öncesi metal alerjisi olmayıp, ameliyat sonrası dönemde tekrarlayan dermatit, kronik ağrı, şişlik yakınmaları gelişen hastaların tümüne Avrupa standart serisi, genişletilmiş metal serisi ve kemik-çimento serisi ile yama testi uygulanmıştır. İmplant materyalinde yapıştırıcı madde olarak kullanılan benzoyl peroksit karşı pozitif sonuç elde edilmiştir. Bir hastada mekanik nedenlerden dolayı implant çıkarılıp artrodez yapılırken, üç hastanın implantı çıkarılıp yerine yapıştırıcı içermeyen bir implant yerleştirilmiştir. Bu dört hastanın yakınmaları tamamen gerilerken, önerilmesine rağmen revizyon yapılmayan son hastanın yakınmalarının devam etmekte olduğu belirtilmiştir.^[28] Benzoyl peroksit de diş protezlerinde yoğun olarak kullanılır ve bu maddeye karşı lokal reaksiyonlara sık rastlanır.^[29] Toplumda pozitiflik oranı %1 civarındadır. Akne tedavisinde kullanılan kremlerin içeriğinde bulunduğu için genç kadınlarda bu maddeye karşı önceden duyarlanma oranı daha fazladır.^[30,31]

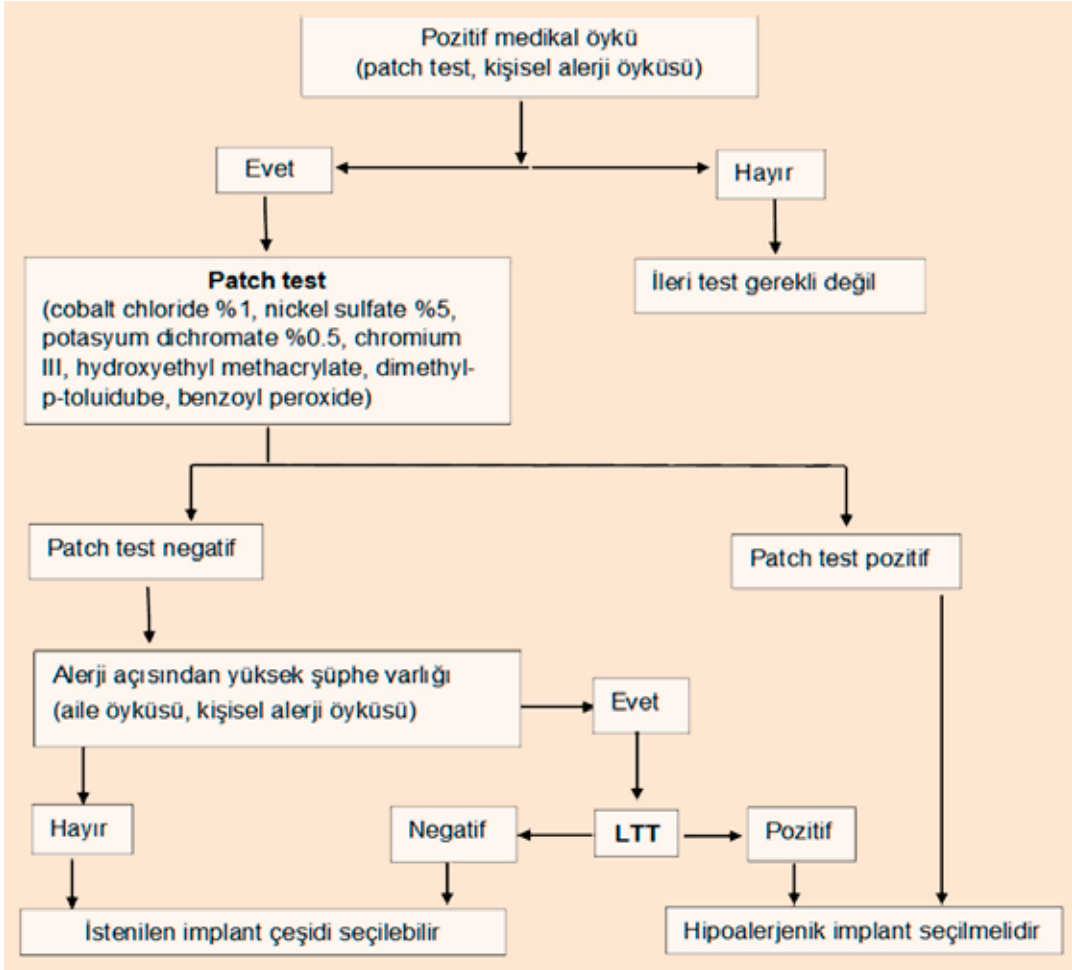
Ancak, en sık rastlanan metal dışı alerjen polimetilmetakrilattır (PMMA). Çimentolanmış protezlerinde aseptik gevşemesi olan 26 hastanın analizinde, protez gevşemesi olan hastaların %50'sinde yama testinde PMMA pozitif bulunmuştur. Oysa, protezi iyi yerleşme gösteren hastaların hiç birinde pozitiflik saptanmamıştır. Çimentoya karşı alerji, gentamisin ile karıştırıldığında çok daha sık olmaktadır.^[19] İmplant sonrası yakınmalarda diğer nedenlere göre (enfeksiyon, gevşeme, metal alerjisi, mekanik sorunlar vb.) daha az görülse de açıklanmayan durumlarda bu konu da akıld tutulması gerekmektedir.

Lenfosit Transformasyon Testi (LTT)

Tanı amaçlı kullanılacak, teknik olarak uygulaması zor ve pahalı bir *in vitro* testtir. Teknik olarak periferik kandan izole edilen lenfositlerin, herhangi bir alerjen eklenmeden ve nikel, kobalt, kromium, molibden, vanadium gibi potansiyel alerjenler eklenerek yedi gün boyunca inkübasyonunun ardından proliferasyonları ölçülmektedir. Kan örneğinin laboratuvara hemen iletilmesi gerekir. Ayrıca, alerjenlerle tek tek muamele yapılması gerektiğinden kısıtlı sayıda alerjen ile test yapılabilmektedir. Ancak, yama testine göre daha yüksek bir duyarlılığının olduğu ileri sürülmektedir. Tekrarlanabilir ve sayısallaştırılabilir veriler sağlar. Ancak özgüllüğü düşüktür. Tanıdan emin olunması gereken ve potansiyel alerjenin doğrulanmasının zorunlu olduğu durumlarda, yama testine ek olarak yapılması önerilmektedir.^[7,19,32] Ortopedi literatüründe LTT'nin periprostetik ortam koşullarını daha iyi oluşturduğu ve yama testine oranla daha güvenilir olduğu öne sürülmektedir.^[19] Günümüzde kullanılan hiçbir test, metal implantlara karşı hipersensitiviteyi göstermek bakımından yaygın kabul görmemektedir.

Histopatoloji

Ameliyat sırasında biyopsi ve histopatolojik inceleme, implant ilişkili hipersensitivite reaksiyonunu göstermede kullanılacak en değerli testtir. Periprostetik membranlarda lenfositik infiltrasyonun saptanması tanı için anlamlıdır. Bu yüzden son zamanlarda bazı cerrahlar metal alerjisi düşünülen protez hastalarında,



Şekil 7. Total eklem artroplastisi yapılacak hastalarda metal alerjisi yönünden tanı ve tedavi algoritması (LTT, lenfosit transformasyon testi).^[19]

önce artroskopik olarak doku örneği alınmasını ve eğer histopatolojik inceleme gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile uyumlu ise revizyon operasyonu yapılmasını tercih etmektedir.^[19] Tablo 3'te implantlara ve kemik çimentosuna karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonlarını göstermek için kullanılacak tanı testlerinin hedefleri ve dezavantajları gösterilmektedir. Şekil 7'de ise total eklem artroplastisi yapılacak hastalarda metal alerjisi açısından tanı ve tedavi algoritması bulunmaktadır.

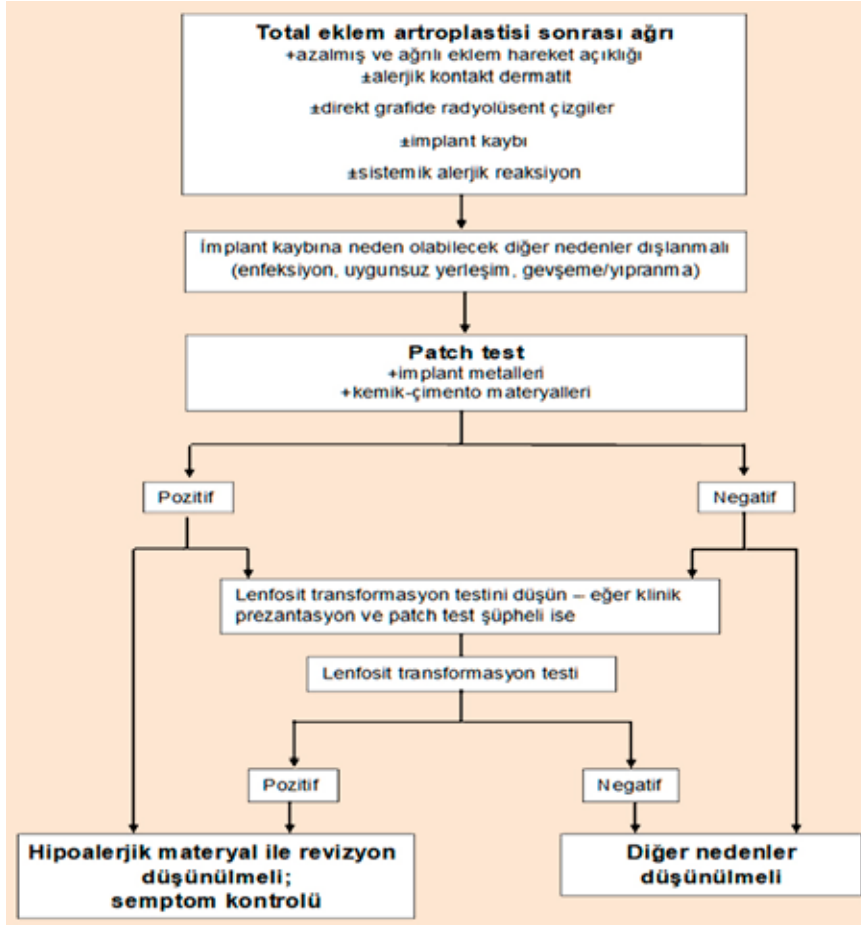
METALİK İMPLANTA KARŞI HİPERSENSİTİVİTE REAKSİYONU TEDAVİSİ

Ne yazık ki bu konuda her hasta için uygulanabilir standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Her hasta için ayrı bir değerlendirme yapılması ve tedavinin ona göre yönlendirilmesi gerekmektedir.

Şekil 8'de metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma özetlenmiştir.^[19]

Metal duyarlılığı olup total eklem artroplastisi yapılan hastalarda sadece lokal dermatit gibi bulguların olması halinde lokal steroid tedavileri denenebilir. Ancak, daha geniş dermatit veya ağrı, şişlik gibi yakınması olan hastalara sistemik steroid tedavileri geçmişte denenmiş olsa da başarı sağlamamıştır. Ayrıca Tip IV hipersensitivite reaksiyonlarında desensitizasyon gibi yöntemler de uygun olmamaktadır. Anti-inflamatuvar ilaçlar, atropin sülfat ve antihistaminiklerin metalik implantlara karşı semptomatik hipersensitivite reaksiyonlarının tedavisindeki yerine ilişkin bilgi ve kanıtlar çok sınırlıdır ve tavsiye edilmemektedir.

Klinik değerlendirmeye göre inatçı olgularda hipoalerjenik bileşenlerle revizyon yapılması gerekebilir.



Şekil 8. Metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma.^[19]

Tedavi seçenekleri çok fazla değildir. Ya hiç metal komponent içermeyen seramik femoral komponentler kullanılır ya da implant kaplaması yapılır. Seramikler (Al_2O_3 veya ZrO_2) biyolojik olarak inaktif materyallerdir. Otuz yılı aşkın süredir total kalça artroplastisinde kullanılmaktadır ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarını tetiklediği gösterilememiştir. Seramik femoral komponentlere alternatif olarak, titanyum plak ile kombine zirkonyum oksit femoral komponent kullanılabilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonu geliştiği düşünölen 25 hastada zirkonyum oksit komponentli protezler kullanıldığında, herhangi bir komplikasyon veya alerjik reaksiyon oluşmamıştır.^[33] Diğer seçenek, alerjik olan metalik kısımların vücut dokuları ve sıvıları ile temas etmeyecek şekilde alerjik olmayan materyallerle kaplanarak kullanılmasıdır. Bu amaçla, metaller arasında biyo-uyumluluğu yüksek ve reaksiyonlara yol açma riski çok düşük olan titanyum kullanılır. Titanyum niobium nitrit ($TiNbN$) veya titanyum nitrit (TiN) kaplaması sipariş edilebilir. Nitrojen, oksijen

diffüzyon sertleştirilmesi, elmas benzeri karbon yüzeyleme vb. yöntemler kullanılarak femoral komponent yüzeyler titanyum ile kaplanır.^[19]

SONUÇ

Metalik implant uygulanacak hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesinde, hangi hastalarda metale karşı hipersensitivite reaksiyonu gelişeceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Hastanın sorgulaması sırasında öyküde metal alerjisi olanlara ameliyat öncesi patch test yapılması önerilmektedir. Öyküde özellik yok ise, ameliyat öncesi test yapılması maliyet etkin bulunmamaktadır. Duyarlılık saptanan materyallerin implant içeriğinde olmamasına dikkat edilmelidir. Ameliyat sonrası dönemde metal alerjisini düşündürecek yakınma varlığında test yapılması düşünölmeli; implant içeriğindeki metallere herhangi birine karşı inatçı semptomatik duyarlılık saptanması halinde alerjen olmayan materyallerle revizyon önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, Maibach HI, Belsito DL, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Mathias CG, Deleo VA, Rietschel RL, Marks J.. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005–2006. *Dermatitis* 2009;20(3):149–60. [published correction appears in *Dermatitis* 2009;20(5):300]
2. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Br J Dermatol* 2009;161(5):1124–9. [Crossref](#)
3. Aquino M, Mucci T. Systemic contact dermatitis and allergy to biomedical devices. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13(5):518–27. [Crossref](#)
4. Merritt K, Rodrigo JJ. Immune response to synthetic materials: sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clin Orthop Relat Res* 1996;326:71–9. [Crossref](#)
5. Niki Y, Matsumoto H, Otani T, Yatabe T, Kondo M, Yoshimine F, Toyama Y. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials* 2006(9):26:1019–26. [Crossref](#)
6. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Lidén C, Bruze M, White IR. Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. *Br J Dermatol* 2010;162(2):235–6. [Crossref](#)
7. Roberts TT, Haines CM, Uhl RL. Allergic or Hypersensitivity Reactions to Orthopaedic Implants. *J Am Acad Orthop Surg* 2017;25(10):693–702. [Crossref](#)
8. Tezer M, Kuzgun U, Hamzaoglu A, Ozturk C, Kabukcuoglu F, Sirvanci M. Intraspinall metalloma resulting in late paraparesis. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005;125(6):417–21. [Crossref](#)
9. Dorr LD, Bloebaum R, Emmanuel J, Meldrum R. Histologic, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1990;(261):82–95. [Crossref](#)
10. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavriloic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82(4):457–77. [Crossref](#)
11. Schalock P, Menné T, Johansen JD, Taylor JS, Maibach HI, Lidén C, Bruze M, Thyssen JP. Hypersensitivity reactions to metallic implants-diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2011;66(1):4–19. [Crossref](#)
12. Cadosch D, Chan E, Gautschi O P, Filgueira L. Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening –current concepts. *J Biomed Mater Res A* 2009;91A(4):1252–62. [Crossref](#)
13. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs JJ. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res* 2008;3(1):6. [Crossref](#)
14. Thomas P, Summer B, Sander C A, Przybilla B, Thomas M, Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal T-cell infiltrate and TH1-type cytokine expression in the perimplantar tissue. *Allergy* 2000;55(10):969–72. [Crossref](#)
15. Bircher A, Friederich NF, Seelig W, Scherer K. Allergic complications from orthopaedic joint implants. *Contact Dermatitis* 2012;66(1):20–6. [Crossref](#)
16. Lohmann CH, Hameister R, Singh G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthop Traumatol Surg Res* 2017;103(1):S75–81. [Crossref](#)
17. Cadosch D, Gautschi OP, Chan E, Simmen HP, Filgueira L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J Biomed Mater Res A* 2010;92A:475–83. [Crossref](#)
18. Basko-Plluska JL, Thyssen JP, Schalock PC. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants –an update. *Dermatitis* 2011;22(2):65–79.
19. Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in Total Knee Replacement. Does It Exist ? Review article. *HSS J* 2017;13(1):12–9. [Crossref](#)
20. Bolognesi MP, Ledford CK. Metal on metal total hip arthroplasty: Patient evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg* 2015;23(12):724–31. [Crossref](#)
21. Chalmers BP, Perry KI, Taunton MJ, Mabry TM, Abdel MP. Diagnosis of adverse local tissue reactions following metal-on-metal hip arthroplasty. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2016;9(1):67–71. [Crossref](#)
22. Christensen TJ, Samant SA, Shin AY. Making Sense of Metal Allergy and Hypersensitivity to Metallic Implants in Relation to Hand Surgery. *J Hand Surg Am* 2017;42(9):737–46. [Crossref](#)
23. Carlsson A, Möller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989;69(1):62–6.
24. Bruze M. Thoughts on implants and contact allergy. *Arch Dermatol* 2008;144(8):1042–4. [Crossref](#)
25. Reed KB, Davis MDP, Nakamura K, Hanson L, Richardson DM. Retrospective Evaluation of Patch Testing Before or After Metal Device Implantation. *Arch Dermatol* 2008;144(8):999–1007. [Crossref](#)
26. Mesinkovska NA, Tellez A, Molina L, Honari G, Sood A, Barsoum W, Taylor JS. The Effect of Patch Testing on Surgical Practices and Outcomes in Orthopedic Patients With Metal Implants. *Arch Dermatol* 2012;148(6):687–93. [Crossref](#)
27. Bravo D, Wagner ER, Larson DR, Davis MP, Pagnano MW, Sierra RJ. No Increased Risk of Knee Arthroplasty Failure in Patients With Positive Skin Patch Testing for Metal Hypersensitivity: A Matched Cohort Study. *J Arthroplasty* 2016;31(8):1717–21. [Crossref](#)
28. Bricher A, Friederich NF, Seeling W, Scherer K. Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis* 2012;66(1):20–6. [Crossref](#)
29. Dejobert Y, Piette F, Thomas P. Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2002;46(3):177–8. [Crossref](#)
30. Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P. Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. *Hautarzt* 2008;59(7):594–7. [Crossref](#)
31. Ockenfels HM, Uter W, Lessmann H, Schnuch A, Geier J. Patch testing with benzoyl peroxide: reaction profile and interpretation of positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 2009;61(4):209–16. [Crossref](#)
32. Hallab NJ, Epstein R, McAllister K, Jacobs JJ. In vitro reactivity to implant metals demonstrates a person-dependent association with both T-cell and B-cell activation. *J Biomed Mater Res A* 2010;92A:667–82. [Crossref](#)
33. Innocenti M, Carulli C, Matassi F, Carossino AM, Brandi ML, Civinini R. Total knee arthroplasty in patients with hypersensitivity to metals. *Int Orthop* 2014;38(2):329–33. [Crossref](#)



Bu bölümün yazımında başyazar olarak yer alan ve yazının oluşturulmasında önemli katkısı olan Uzm. Dr. Fatma Düşünür Günsen'i ne yazık ki bu süreç içerisinde kaybettik.

1983 yılında dünyaya gelen Dr. Fatma Düşünür Günsen, 2007 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2013 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İç Hastalıkları uzmanlık eğitimini tamamladı. Aynı yıl girdiği yan dal uzmanlık sınavında derece ile ilk tercihi olan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı'nda eğitimine başladı. Mayıs 2015'de biricik varlığı Ömer Efe'sini dünyaya getirdi. 14 Ağustos 2018'de Alerji ve İmmünoloji uzmanı oldu. 13 Eylül 2018'de iki yıldır inatla, umutla, sabırla ve azimle verdiği mücadelesini kaybederek yaşama veda etti.

Keskin ve parlak bir zekâsı, olağanüstü bir çalışma azmi, sonsuz bir öğrenme ve araştırma isteği, yüksek sorumluluk duygusu, bitmeyen bir enerjisi vardı. Mesleği onun için çok önemliydi. Mükemmel bir hekimdi. Kader izin verseydi çok iyi bir akademisyen olacaktı. Işıklar içinde uyusun.