

Biyomalzemeler ve İmplantlara Biyolojik Yanıt

Nusret Köse

Mühendislik olarak her hangi bir şeyi imal etmek için kullanılan maddelere malzeme adı verilir. Biyolojik ortamda çalışmayan dokuları, hasar görmüş organları tedavi etmek ya da onlara destek vermek amacıyla vücutta kullanılan malzemelerin hepsine biyomalzeme denir. Biyomalzemeler vücudun zarar gören bu doku, organ ya da işlevinin belirli bir süre için kısmen yada tamamen yerine geçer, onu desteklere ya da tedavi eder. Eğer bir malzeme insanda kullanılıyorsa bu malzemenin mekanik etkilere, kimyasal etkilere, sıcaklık ile radyasyona dayanabilmesi ve osteointegrasyon özelliğine sahip olması istenir. Tüm biyomalzemelerin mekanik özelliklerinin vücut dokuları ile etkileşimde ne şekilde değişiklik göstereceği önemlidir. Duran ve hareket halindeki bedende implantın ağırlık yüklenmelerine ve kas kasılmalarına verdiği yanıt aynı zamanda onunkemikle bütünleşme (osteointegrasyon) kapasitesini de etkileyecektir. Kendi başına çok sert olan bir metal, insan kemiği için çok iyi olmayabilir. Buna karşın kemiğin esnekliğine ve mekanik özelliklerine daha yakın olan bir metal bedende daha iyi ve uyumlu bir iş görebilir (Tablo 1). Endüstrileşme, uzay sanayii, askeri teknolojideki gelişmeler ve ortopedik cerrahi alanındaki ilerlemeler günümüzde implant malzemelerin tıpta kullanımını

çok arttırmıştır. Ortopedide en sık kullanılan biyomalzemeler metalik, seramik, ve polimerik malzemeler olmak üzere 3 başlık altında gruplandırılabilirler. Ülkemizden yeterli veri olmasa da örneğin Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 11 milyon hastaya, Almanya da ise 2, 5 milyon hastaya bir medikal implant uygulandığı bilinmektedir. Bu malzemeleri kullanan hekimlerin malzemelerin ve malzeme gruplarının iç yapıları, davranışları, özellikleri ve bu özellikleri etkileyici faktörler konusunda bilgisi olmalıdır.^(1-5, 7)

Metaller

Metaller genel olarak iyi süneklik, dayanım ve elektrik iletkenliğine sahip malzeme grubudur. Kristal yapıları ve sahip oldukları güçlü metalik bağlar nedeniyle üstün mekanik özellikler taşıyan metallerin implant materyali olarak kullanımı sıklıkla. Metallerin biyolojik ortama uygunluğu vücut içerisinde korozyona uğramaları ile bağlantılıdır. Korozyon, metallerin çevreleri ile istenmeyen bir kimyasal reaksiyona girerek oksijen, hidroksit ve diğer başka bileşikler oluşturarak bozunmasıdır. İnsan vücudundaki ekstrasellüler sıvı çözünmüş oksijen, klorür ve hidroksit gibi çeşitli iyonlar içerir. Bu nedenle insan vücudu implant olarak kullanılan metaller için oldukça korozif bir ortamdır. Malzeme, korozyon sonucu yayıflar aynı zamanda korozyon ürünleri doku içerisine girerek hücrelere zarar verebilirler. Ortopedide kullanılan metaller alaşımdır bunlar farklı metallerin birleştirilmesiyle oluşturulur. Bu şekilde metallerin farklı özellikleri bir araya getirilerek istenilen görevi yapacak özellikleri sağlayan implantlar yapılabilir. Örneğin çelik ve kromun birlikteliğiyle hem sağlam hem de korozyona dirençli, paslanmaz özellikte bir alaşım elde edilir. Süper alaşım ise nikel, demir ya da kobalt birlikteliğini içeren son derece sağlam ve dayanıklı alaşımdır. Metaller istenilen özellikleri (daha sert, daha yumuşak ya da dayanıklı) sağlamak için bir seri işlemlerden geçirilir. Soğuk şekillendirme bir malzemenin

Tablo 1. Farklı malzemelerin elastik modülü (sertlik) ve gerilme gücü

Materyal	Elastik modül (Sertlik, GPa)	Tensil güç (Gerilme, MPa)
Paslanmaz Çelik	190	480
CoCrMo	200	650
Ti ₆ Al ₄ V	110	860
UHMWPE	2,2	30
Kortikal kemik	10-20	100-200
Spongıyöz kemik	0,2-0,5	10-20

yeniden kristalleşme sıcaklığının altında şekil değiştirmesidir. Şekil değiştirirken aynı zamanda dayanımı da artar (pekleşme). *Sıcak şekillendirme* metalin sıcakta pekleşme artmadan şekil değiştirmesidir. Karbürleme bir çeliğe karbürün yayılmasıyla yapılan yüzey sertleştirme tekniğidir. Döküm işlemi eritilen metal ya da alaşımın bir kalıpla şekillendirilmesidir. İterek çıkartma (*extrusion*) eritilen metal ya da alaşımın iterek şekil verilmesidir. Tavlama, cam ve metalleri kızdırarak yumuşattıktan sonra yavaş yavaş soğutarak katılaştırma işlemine verilen addır. Dövme (*tampering*) bir çekiçe döğülerek şekil verme işlemidir, malzemeyi sertleştirir. Dövmecilik (*forging*) ayrıca demiri ısıtarak işlemektir. Metalik biyomalzemeler tensil ve kompresyon modülü yüksek, elastisite ve plastik deformasyonu kabul edilebilir oranda olan malzemelerdir. Sterilizasyon ve implantasyon gibi çevresel faktörlere çok iyi direnç gösterirler. Mekanik özellikleri ve performansları işlenme yöntemine ve metalin saflığına bağlıdır. Ancak metalin seçimi amaçlanan işlevi yerine getirecek özellikte olmalıdır. Biyouyumluluklarının düşük olması, korozyon dirençlerinin düşük olması, yoğunluklarının yüksek olması, dokulara göre çok sert olmaları, alerjik doku reaksiyonlarının oluşması dezavantajlarıdır.⁽¹⁻⁷⁾

Paslanmaz çelik temelde demir karbon alaşımıdır, yapıya molibden, krom, az miktarda mangan ve silisyum da eklenmiştir (karbon çeliği). %1'den daha düşük karbon içeriğine sahip ve diğer metaller ve ametalleri de içerecek şekilde hazırlanan çelik ise alaşım çeliği olarak adlandırılmaktadır. Alaşım çelikleri, karbon çeliklerine göre daha pahalı ve işlenmeleri daha zordur. Ancak korozyon ve ısı dirençleri daha yüksektir. Alaşım çelikleri, alüminyum, krom, kobalt, bakır, kurşun, mangan, molibden, nikel, fosfor, silisyum, kükürt, titanyum, tungsten ve vanadyum içermektedirler. Alüminyum, aşınmaya karşı direnci arttırırken, yüksek miktarda eklenen krom korozyon direncini ve ısı direncini arttırmaktadır. Bu tür çelikler “paslanmaz çelik” olarak adlandırılmaktadır. İmplant olarak yaygın kullanılan paslanmaz çelik 316L olarak bilinmektedir. “L”, karbon içeriğinin düşük olduğunu belirtmek için eklenmiştir. 316L'nin %60–65'i demir olup, %17–19 krom ve %12–14 nikelten oluşmaktadır. Yapısında az miktarda azot, mangan, silisyum, kükürt, fosfor ve molibden de bulunmaktadır.

Kobalt içeren alaşımlar kobalt-nikel-krom-molibden alaşımıdır. Fazla yük altındaki eklemlerde (diz ve kalça gibi) kullanılacak protezlerde tercih edilirler. Bu tür alaşımların bileşimleri, temel olarak

ağırlıkça %65 kobalt ve %35 kromdan oluşmaktadır. Krom, sertlik ve aşınma direncini arttırmak için kısımlarda de çatlak (crevice) korozyonunu azaltmak için kullanılır. Daha iyi tanecik elde etmek için yapıya molibden eklenmektedir. Kobalt içeren alaşımların elastik modülü paslanmaz çeliğinkinden daha büyüktür.

Titanyum alaşımlar dayanıklılık ve katılık içeren yapısı, düşük özgül ağırlığı, ve göreceli hafif oluşu, yüksek ısılara dayanıklılığı, korozyona direnci için tercih edilir. Çabuk tepkimeye giren bir metal olup yüzeyinde oksit oluşur. *Tantalum* şimdiye kadar yapay olarak yapılan gözeneklere doğal olarak sahip olup bu nedenle kemik dokusunun implant içine doğru ilerlemesine izin verir. Mekanik dayanıklılığı yüksektir. Isıya dayanıklıdır. Nikel-titanyum alaşımları ısıtıldıklarında bozulan ilk şekillerine dönebilme özelliğine sahiptirler. Bu özellik “şekil hafıza etkisi” olarak adlandırılır. Şekil hafıza etkisinin gerekli olduğu bazı biyomalzeme uygulamalarında kullanılır.⁽⁷⁾

Polimerler

Küçük moleküllerin (mer) birleşmesinden oluşan büyük moleküllerdir. Polimerler normal olarak organik moleküllerin molekül zincirlerine ya da ağlarına bağlanması ile elde edilen malzeme grubudur. Polimerler düşük dayanım, ergime sıcaklıkları ve zayıf elektrik iletkenlikleri ile tanımlanır.⁽⁸⁾

Kemik çimentosu (Polimetilmetakrilat, PMMA) çok kullanılan önemli bir polimerdir (10). Başlangıçta diş hekimliğinde kullanılan kemik çimentosunu 1960'lı yıllarda Charnley kalça protezi ameliyatlarında kullanılarak yeni bir çıkış açmıştır.⁽⁹⁾ Yaygın kullanım alanları arasında total eklem protezlerinin yanı sıra, eklem ve kemik rekonstrüksiyonları, kırık fiksasyonu ve osteoporozla bağlı vertebra kırıklarının tedavisi gelmektedir. Kemik çimentosu denince akla gelen akrilik kemik çimentosudur. Akrilik kemik çimentolarının sıvı olarak monomer ve toz halindeki polimerden oluşan temel iki bileşeni vardır. Genellikle toz/sıvı oranı 2:1 şeklindedir. Monomer olan metilmetakrilat sıvı kısmın en önemli içeriğidir. Berrak, renksiz, keskin kokulu, yanıcı bir maddedir. Sıvının içeriğinde monomerden başka etkinleştirici bulunur. Bu genellikle dimetil-para-toluidindir (DMpT). Sıvının raf ömrünü uzatmak ve ısı ya da ısı nedeniyle erken polimerizasyonunu önlemek için kararlılığını sağlamak amacıyla içerisine küçük miktarlarda hidrokinon katılmıştır. Bazı sıvılarda yeşil renk vermesi amacıyla klorofil

bulunabilir. Piyasadaki kemik çimentolarının sıvı komponentleri benzer özellikler gösterir.

Çimentonun toz kısmında ise tepkimeyi başlatıcı özelliği olan dibenzoyl peroksit (BPO) içeren PMMA ya da metilmetakrilat kopolimerleri yer alır. Tozun içerisinde ayrıca radyopaklaştırıcı zirkonyum dioksit ya da baryum sülfat bulunur. Tozun içerisine ek olarak antibiyotik ya da boya maddesi eklenebilir. Ne boya maddesi, ne antibiyotik ne de radyopaklaştırıcı maddenin kimyasal reaksiyonlarda bir rolü vardır. Toz içerisinde yer alan, tepkimeyi başlatıcı görevi olan BPO ve sıvı içerisinde yer alan etkinleştirici DMpT'nin bir-biriyle etkileşimini takiben başlangıç tepkimesi ve serbest radikaller oluşur. Toz ile sıvının karıştırılmasıyla birlikte toz, sıvıyı içerisine alarak yapışkan, kıvamlı bir sıvı haline gelir. Hamurumsu bu yapı radikal polimerizasyon denilen kimyasal tepkime sonucu oluşur ve sıvı monomerler polimer haline dönüşür. Ekzotermik olan bu tepkime sırasında dışarıya sıcaklık verilir. Maksimum sıcaklık oluşumu çimentonun kimyasal içeriği, toz-sıvı oranı ve radyopaklaştırıcı maddeden etkilenmekle birlikte yaklaşık 60 ila 120°C arasındadır. Yüksek sıcaklık; nekroz, lokal dolaşımın bozulması ve fibröz doku oluşumuna yol açarken polimerizasyonun tamamlanmamış olması kimyasal nekroza yol açabilir. In vitro çalışmalarda gösterildiği gibi eğer çimento kitlesi kalın ise, çevre sıcaklığı yüksek ise ve monomer/polimer oranı artmış ise çimento sertleşirken daha fazla sıcaklık üretilmektedir. Kollajenin 56°C'nin üzerinde denatüre olduğu bilinmektedir. Ancak in vivo çalışmalarda sıcaklığın genelde 50°C'nin üzerine pek çıkmadığı vurgulanmıştır. Bunun nedenleri arasında lokal kan akımının soğutucu etkisi, protezin sapının metal olması dolayısıyla sıcaklığı yayması, kemik çimento arayüzünün göreceli olarak geniş olması ve çimentonun sıcaklık iletiminde kötü olması sayılabilir. İçeriğinde yer alan farklı özellikteki maddelerin çeşitli oranlarda değişik kombinasyonları sonucu alternatif ürünler ortaya çıkmaktadır. Kemik çimentoları düşük, orta ve yüksek olmak üzere üç farklı viskozitede üretilmektedir. Kemik çimentosuna antibiyotik eklenmesi ile lokal antibiyotik salınımı elde edilmekte, bu sayede enfeksiyonla mücadelede kullanılabilir. Sementteki gözeneklerin azalması yapısal dayanıklılığının artmasını sağlar.

Monomerlerin en basiti etilendir ve etilen gazından oluşturduğu polimer de "polietilen" olarak adlandırılır. Polietilen ortopedide sık kullanılan önemli ikinci polimerdir. Düz bağlarla bağlanan mer ler de ağırlık düşüktür. İlk kullanılan polietilenler bu şekildeydi.

Daha sonra bağ sayısı ve şekli değiştirilerek geliştirildi. Çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (UHMWP) çapraz bağlı olupgünümüzde kullanılan esas polietilendir. Çapraz bağlı polietilenin (cross-linked polyethylene), sıyrılma direnci, çapraz bağlı olmayan öncülerinden daha fazladır, yani dayanıklıdır. Yüksek darbe dayanımı, tokluk ve daha az sürtünme aşınması özelliği gösterir. Kimyasal olarak tamamen inert bir malzeme olması nedeni ile akut toksite görülmemektedir. Ek olarak bu özellikten dolayı oksidasyon ve kimyasal degradasyon oldukça yavaş olmaktadır. Fakat bu özellik bir dezavantaj olarak, aynı zamanda partiküllerin vücutta kalmasına yol açarak, emilip atılmasını engellemektedir. Polietilen malzemelerin sterilizasyonunda radyasyon kullanılırsa ışınlama sonrası oksidasyona lastik modülüsü arttırıp, sünekliği ve kırılma tokluğunu azaltacağı için kullanılmamalıdır.

Son yıllarda, metal implantlardaki bazı dezavantajlardan kaçınmak için, daha ideal, vücutta eriyebilen yeni implant materyalleri için yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Biodegradable ya da bioresorbable terimleri bu polimerler için "vücutta eriyebilen" eş anlamlarında kullanılmaktadır. Polilaktik asit (PLA) polimerleri ve poliglikolik asit (PGA) polimerleri vücutta parçalanmaya (degradation) uğrarlar. Bu parçalanma polimerlerin vücutta enzim ve hidrosilasyon ile parçalara ayrılması, erimesidir. Bu implantlar vücutta zamanla kimyasal ve fiziksel olarak eritilip emilirler. Genel olarak dikiş ipliği, vida, plak, çivi, ançor, membranlar vb. şekillerde primer tespit ya da destek için kullanılırlar. Günümüzde en çok tercih edildikleri yerler yük binmeyen ve nispeten küçük kemik ve eklem kırık tespitlerinde, epifiz kırıklarında, sindezmoz tespitlerinde, artrodezlerde, ançorlar şeklinde rotator kılıf, interferans vidası olarak çapraz bağ ve diğer ligament ve tendon tamirlerinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca yapışıklık önleyici membranlar ve sinir defektlerinde interpozisyon grefti olarak kullanılmaktadırlar. Zaman içinde hasarlı doku iyileşirken bu malzemelerde emilerek yok edilir ve böylece implant çıkartma için ikinci bir ameliyata gerek olmaz. Bu malzemeler antibiyotik vbilaç depolama ve zamanla bu ilacı salma amacı için, ayrıca kırıkta vb hücre üretimleri için de iskelet (matriks) malzeme olarak kullanılabilir. (8)

Seramikler

Ortopedide kullanılan diğer bir malzeme seramiklerdir. (3,4,7,11) Seramikler genellikle inorganik, non-metalik

materyaller olarak bilinir. Seramiklerin ortopedideki temel uygulamaları total kalça ve diz replasmanıdır. Bunun dışında seramik kompozitler kemik iyileşmesini arttırmak için tek başlarına ya da osteojenik, osteoindüktif ya da osteokondüktif özellikteki başka materyallerle birlikte kullanılabilirler. Ayrıca bu seramikler; hücreler, büyüme faktörleri, antibiyotikler ve anti-kanser ilaçlar için taşıyıcı olarak da kullanılabilirler. Biyoseramik materyallerin kullanımı komponentlerin aşınma oranını azaltmıştır ve iyon salınım miktarını ihmal edilebilir seviyelere düşürmüştür. Seramik malzemelerin biyoaktivitesi osteokondüktivite ile sınırlıdır. Gözenekli bozunabilir seramikleri kemiğe implante etmenin temel amacı defektif bölgede doğal doku replasmanını sağlamaktır.

Son yıllarda geliştirilen biyoseramikler biyoinert ve biyoaktif olarak 2 gruba ayrılmıştır. Birinci kuşak seramik materyaller, alümina ve zirkonya seramikler, çoğunlukla biyoinert olarak kabul edilirler. Biyoseramiklerin öncü uygulamalarından biri, yüksek dansiteli ve yüksek saflıktaki alüminanın kalça protezinde geleneksel metalik femoral baş olarak kullanılmasıdır. Daha sonra seramik materyaller asetabular kap olarak da kullanılmıştır. Mükemmel aşınmaya direnç oranı, mükemmel korozyon direnci, iyi biyouyumluluk ve yüksek sağlamlık oranları görülmüştür. Bunun anlamı, klasik polietilen (PE) kaplara göre anlamlı bir avantaj göstermesiydi. Alümina, düşük sürtünme ve aşınma katsayısı nedeniyle yaklaşık 20 yıldan beri kullanılmaktadır. Zirkonya, medikal kullanıma uygun en yüksek güce sahip seramik materyallerden biridir. Kalça protezlerinde alümina insörtle eklemleşen zirkonya femoral başlar için, normal labratuvar kalça simülasyon koşulları altında oldukça düşük aşınma bildirilmiştir. Bu kombinasyon klinik kullanımın içerisine girmiştir. Biyouyumlulukları, korozyona ve aşınmaya karşı direncinin yüksek olması avantaj oluştururken, kırılma olmaları, işlenmelerinin zor olması, esnek olmamaları en önemli dezavantajlarıdır.

İkinci kuşak seramik materyaller Biyoinert seramiklerden farklı olarak biyoaktif seramikler olup temel özellikleri kemik yapışması ve büyümesi için uygun yüzeyin sağlanmasıdır.^(3,4,7,12) Temel olarak kemik defekt doldurucular olarak kullanılırlar. Kemik mineral faz ile onların yapısal ve yüzey özellikleri arasında benzerlikler, onların iyi biyoaktif özellikleriyle, fibröz bağ dokusu arayüzü olmadan kemiğe bağlantı sağlanmasıyla ilgilidir. Biyoaktif seramikler biyouyumlu ve osteokondüktif malzemelerdir. Bugrupta en sık kullanılan seramik materyaller; HA ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$),

b-trikalsiyum fosfat (b-TCP, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$) ve bunların türev ve kombinasyonları en çok kullanılan seramiklerdir. Sentezlenme sürecine bağlı olarak bu materyallerin farklı fiziksel ve kimyasal özellikleri görülür. HA iyi biyoaktif özellikler gösterir, bununla beraber kimyasal stabilitesi TCPs gibi diğer kalsiyum fosfatlarla karşılaştırıldığında çözünürlük oranı düşüktür. Gerçekte HA implantasyon sonrası rejenere kemik doku içerisinde bütünleşmiş olarak kalabilir, oysa TCPs tamamen reabsorbe olur. CaP sement olarak kullanılabilir. Bu materyaller enjekte edilebilir, hasarlı kemik doku içerisinde sertleşir ve düşük ısı transferi oluşturur ki, bu da hücrelerin etrafındaki erken ölümleri engeller. Mevcut kalsiyum fosfat seramikler tipik olarak mikron altı tozların sinterlenmesiyle işlenmişlerdir ve çoğunun nihai tane boyutu kemikteki doğal kristallerden daha büyüktür. Nano yapı, daha iyi iyon değişimi, daha büyük protein emilimi ve daha iyi hücre yanıtı için gerekli özelliklerdir. Son zamanlarda nano seviyede uygulamalarla kemik-greft etkileşimleri daha iyi hale getirilmeye çalışılmaktadır. Biyoaktif camlar (BGs), cam-seramikler kimyasal olarak esas itibarıyla SiO_2 içeren camlardır. SiO_2 gruplarının bazıları kalsiyum, fosfor ya da sodyum oksitlerle yer değiştirmişlerdir. Cam medikal alanda kullanılan seramiklerin mekanik özelliklerini ve biyouyumluluğunu arttırmıştır. Seramiklerin bu özel tipleri Hidroksiapatit (HA) ile karşılaştırıldığında osteojenik aktiviteyi arttırdıkları gösterilmiştir. Küçük miktarlardaki cam iyonomerlerinin bile apatit partiküllerini etkili bir biçimde bağlayabildiği görülmüştür. Cam seramikler HA'e oranla daha hızlı kemik büyümesine neden olmaktadır. Cam seramiklerin yüzeyinde oluşan mineralize katlar ile osteoblastlar arasında doğrudan bağlantı bulunmuştur. Çentik ve çatlaklara karşı hassas olmaları en önemli dezavantajıdır. Kemik dokusunun tamirinde ya da yenilenmesinde kullanılır. Bazı durumlarda oluşan bağ kuvveti etrafını çevreleyen kemiğin mukavemetini geçer.

İmplantlara Biyolojik Yanıt

Mekanik güç, yapısal bütünlük ve biyouyumluluk biyomalzemelerin vücutta istenen işlevleri yerine getirebilmesi için gerekli olan üç temel özelliktir. Ancak doku ve vücut sıvılarıyla karşılaşan biyomalzemeler, oluşan akut ya da kronik yangısal reaksiyonlar, korozyon ve çözülme gibi kimyasal değişimlerle bütünlüklerini ve işlevlerini yitirebilirler. Bu reaksiyonlar bir taraftan biyomateryalden beklenen işlevin yitimine neden olurken diğer taraftan da doku yıkımına neden olan

reaksiyonlar dokularda ciddi yapısal kayıplara neden olabilirler. Günümüzde daha dayanıklı ve daha az doku reaksiyonu oluşturacak biomalzeme yapmak için çalışmalar sürdürülmektedir.⁽¹³⁻¹⁷⁾

Vücudumuz yabancı malzemeler için oldukça yıpratıcı bir ortamdır. Vücudumuzda kullanılan hiç bir yabancı maddenin organizma ile tamamen uyumlu olması olası değildir. Burada, hiç bir yanıtı yol açmayacak tek madde vücut tarafından üretilen, otojen olarak adlandırılan maddelerdir. Bunun dışındaki tüm maddeler ve implant malzemeleri vücuda yabancı olarak kabul edilir ve bunlara karşı vücutta bir yanıt olur. Başarılı bir implant uygulamasında en önemli faktörlerden birisi canlı doku ile biomalzeme arasında, implant-doku arayüzündeki karşılıklı etkileşimlerdir. Ortopedik biomalzemeler konusundaki büyük gelişmelere rağmen, implantların aşınması ve implantların kemiğe tutturulması/tutunması en önemli sorunlar olarak karşımızda durmaktadır.

Vücuttaki yıpratıcı kimyasal ortama bağlı olarak görülen değişimler korozyon olarak bilinir. Korozyon metalleri zayıflatan kimyasal bir reaksiyondur. Aslında tüm metaller fizyolojik ortamda korozyona uğrarlar. Ancak bu metallerin kimyasal yapısına göre farklılık gösterir. Paslanmaz çelik implantlar, Cr-Co ve titanyum alaşımlarına kıyasla daha kolay korozyona uğrarlar. Metallerde *yorgunluk*, *galvanik* ve *çatlak* korozyonu olmak üzere üç tip korozyon tanımlanmıştır. Günümüzde metallerin yüzey kaplamaları değiştirilerek korozyonun önlenmesine çalışılmaktadır. Ancak yüzeyde yırtılma ve çizilme ya da hareket olursa bu özellik zamanla metalin dayanıklılığını kaybedip kırılmasına neden olan bir durum haline gelebilir. Tekrarlayan mikro travmaya bağlı olarak elastik deformasyon gösteren metallerde zamanla oluşan çatlaklar birleşerek kırıklar oluşabilir. Bu metal yorgunluğu olarak da adlandırılır. Bu durum yüklenmenin derecesine ve sıklığına bağlıdır. Ensık implant yetmezlik nedenidir. Galvanik korozyon iki farklı yapıda kullanılan metalin aralarında oluşan elektrik akımıyla ortaya çıkan bir korozyondur. İmplant yüzeyinde bulunan çukurcuklarda vücut sıvılarının durağanlaşması ve asit-baz değişikliklerine bağlı olarak zamanla oluşan yapısal değişiklik çatlak korozyonu oluşturur. Bu tip korozyona vida-plak bileşim alanlarında ve plak altında karşılaşılır. Bu tip alanlar zamanla implantta stres yoğunlaşmasına ve kırığa neden olabilir.

Biyouyumluluk biomalzemelerin vücut sistemine uygun yanıt verebilme yeteneğidir. Biyouyumlu malzeme kendisini çevreleyen dokuların normal

değişimlerine engel olmayan ve dokularda istenmeyen tepkiler oluşturmeyen malzemedir. **İki tipi vardır.** Yüzeysel uyumluluk implantların vücut dokularına fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak uygun olması, yapısal uyumluluk vücut dokularının mekanik davranışlarına gösterdiği uyumdur. Biomalzemeler, biyouyumlularına göre *bioaktif*, *biotoleran* ve *bioinert* olarak sınıflandırılabilirler. Kalsiyum hidroksiapatit (HA) gibi seramikler bioaktif materyallerdir. HA ile kaplanmış olan implantlar doğrudan kimyasal yolla kemiğin mineralize olmuş matriksine yapışarak tutunurlar. Paslanmaz çelik ve kemik çimentosu biotoleran materyaller olup kemik-implant ara yüzündede fibröz doku gelişir. Krom-kobalt ve titanyum alaşımları, alüminyum oksit gibi materyeller bioinert malzemelerdir. Kemik-implant ara yüzünde fibröz doku oluşmadan doğrudan kemiğe tutunurlar.

Günümüzde total kalça protezinde (TKP) %80 oranında 20 yıllık bir dayanma süresi elde edilmiştir. Protez uygulamalarında revizyon nedenlerine bakılacak olunursa önemli bir nedenin (%75) aseptik gevşeme olduğu görülmektedir. Aseptik gevşemenin nedeni zamanla ortaya çıkan aşınma ürünlerinin oluşturduğu kronik-granülatöz yangı ve onun oluşturduğu osteolizdir. Bu protezin yaşam süresini de belirleyen en önemli faktördür. Aşınma ürünlerine bağlı kronik enflamasyon olarak görülen bu olayda birçok faktör (implanta ve hastaya ait özellikler, implantasyon tekniği ve biyolojik faktörler) rol almaktadır. Bunların başında protez tasarımı ve malzemenin biyouyumu, protezin kemiğe tutunma şekli (sementli, biyolojik) ve başlangıç stabilitesi (mekanik ortam) ve partikül morfolojisi ve aşınma ürünlerine karşı oluşan biyolojik yanıt ve osteoliz gibi faktörler gelmektedir.

İnsan vücuduna bir implant malzemesi uygulandığında bunun canlı dokulara tutunması dinamik bir süreçtir. Bir implantın uygulandığı andan yıllar sonra uzanacak bir süreçte implant ile canlı doku arasındaki temas yüzeyinde moleküler düzeyden, hücre ve doku düzeyinde, remodelasyon (yeniden şekillenme) adı verilen olaylar gelişir. Kas iskelet sisteminde kullanılan metal, seramik ve polimerik malzemeler ve bunların bozunma ürünleri bulundukları ortamı çevreleyen fizyolojik ortam ile sürekli etkileşimde bulunurlar ve uygulandıkları canlı dokuda bunlara karşı, hücre ve hücre içi düzeyde bir yerel yanıt oluşur. Bu yanıtın derecesi ve tipi uygulanmış olan implantın klinik sonuçlarını ve verimliliğini belirler. İmplantasyon yapıldıktan hemen sonra implant yüzeyi ile canlı doku arasındaki boşluk biyolojik sıvılarla doldurulur. Zamanla

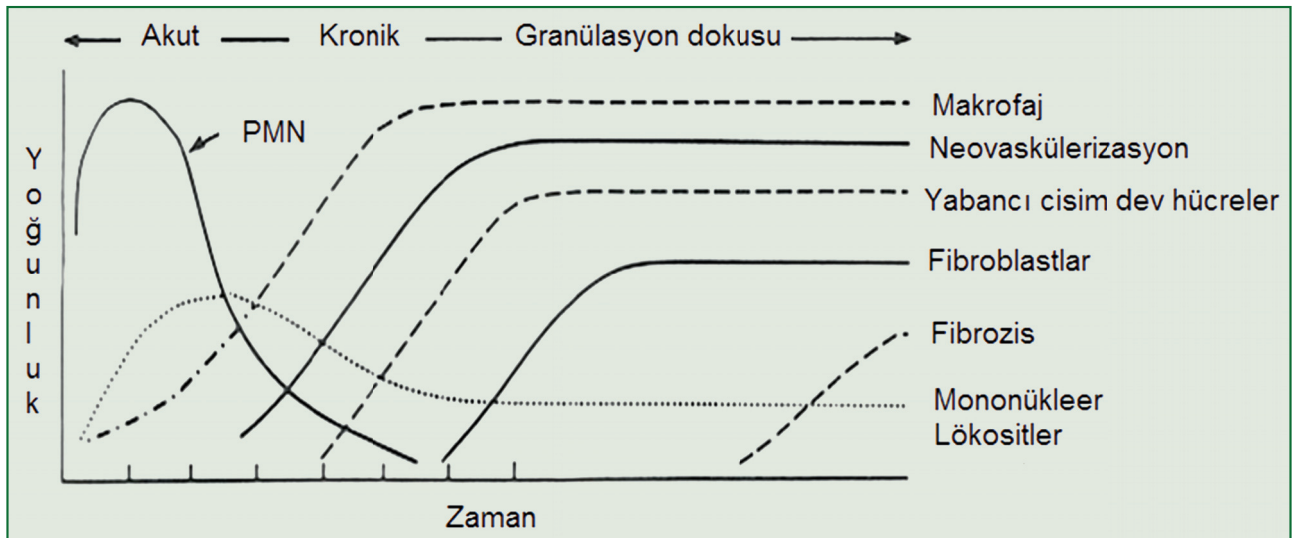
bu sıvıdan proteinler emilirler. Küçük alanlarda canlı dokuda hücrelerin artışı ve bu hücrelerin kemik hücrelerine dönüşmesi ve yeni damarlanmaların oluşması ile implant ile doku arasındaki boşluk doldurulur. İstenen, implant ile kemik doku arasında güçlü bir bağ oluşmasıdır. Ancak bazen implant ile kemik arasındaki ara yüzeyde fibröz bağ dokusu oluşur. Bu implanta doğru olacak kemik yapımını önleyerek implant gevşemesine neden olacaktır (Şekil 1). İmplantlardan çevreye yayılan parçacık bozunma ürünleri, yerel etkiler oluşturmaları yanı sıra, implant çevresindeki dokulardan lenfatiklere ve Kan akımına karışmasıyla uzak ve sistemik etkiler de oluşur.

Yerel etkiler

Vücuda uygulanan implanta karşı oluşturulan yerel doku yanıtı, implant malzemelerinin kemik çimentosuyla birlikte uygulanıp uygulanmamasına göre değişiklik göstermektedir. Kemik çimentosu uygulandığı zaman kemiğin endosteumunda ölüm gelişir daha sonra yaklaşık 1 ay içinde yeni periosteal kemik yapımı başlar. 3-4 ay içinde endosteum yeniden damarlanır ve kemik ile çimento arayüzünde ince bir bağ dokusu tabakası oluşur. Bu doku tabakasında yüksek oranlarda makrofaj ve yabancı cisim dev hücreleri yer alır. Bu olayların nedeni, cerrahi uygulama sırasındaki mekanik travma (örneğin medullar kanalın oyulması), çimento tarafından kemiği besleyen arterlerin tıkanmasına bağlı damar yaralanması ve çimentonun polimerizasyonu sonucu gelişen ısı yaralanmasıdır. İmplant çevresinde gelişen fibröz zar, yüklenmenin

çok olduğu bölgelerde fibroz kıkırdığa benzer özellik kazanır. Kemik çimentosunun; kompleman sistemini, kemotaksisi, lökosit göçünü ve mikropların fagositozunu ve onların öldürülmesini olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Böylece gelişen akut yangısal yanıt sonucu hücre ölümü ve doku bozunumu oluşur. Bunu onarım ve yenilenme süreçleri izler. Sonuçta kronik yangısal bir tablo ve fibrozis gelişecektir. Tüm bunlar, normal kemik işlevlerini etkileyecek ve doku yeni yapılması ile sonuçlanacaktır (Şekil 1).

İmplant malzemelerinin kemikte sağlam tutunabilmesi için kemik ile implant arasında sıkı bir bağ kurulması gereklidir. Kemik çimentosu kullanımı, çimento ile onu çevreleyen trabeküler kemik arasında oluşan mekanik kilitlenme sayesinde implant kararlılığını sağlarken, çimentosuz implant uygulamalarında bu bağ yeni oluşacak kemik dokusunun implanta doğru gelişmesi ile kurulur. Bu sıkı bağın oluşabilmesi için implant yüzey ile kemik yüzey arasında yakın temas ve minimal hareket olması gereklidir. Çimentosuz implant tutunumunu olumsuz etkileyecek etmenlerden birisi implant yüzey ile kemik yüzey arasındaki boşluğun fazla olmasıdır. Yapılan çalışmalarda 0,5 mm boşluğun bile kemik doku yapımını önlediği gösterilmiştir. Bir diğer olumsuz etmen, implant ile kemik arasındaki hareketin fazla olmasıdır. Böyle bir durumda kemik doku yapımı yerine fibroz doku oluşumu görülür. 150 µm den fazla bir hareketin kemik doku yapımını engelleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca implant yüzeyinin uygun şekilde olması (gözenek, seramik kaplı yüzeyler) da çok önemlidir. Çimentosuz



Şekil 1. İmplant-doku etkileşiminde erken ve geç dönemde görülen yanıt.

implant uygulaması sırasında, kemik dokuda meydana gelen mekanik yaralanma sonucu hematoma ve bağ doku gelişimi olur. Bu, daha sonra osteoblast hücreleri aracılığı ile yeni kemik doku oluşumu ile sonuçlanır. Yeni oluşan kemik yük aktarımında rol alır ve kalıcı olacaktır. Ancak erken dönemde olabilecek aşırı bir yüklenme olumsuz sonuçlara yol açabilecektir.

İmplant malzemelerinin kemik dokusuna uygulanması ile erken dönemde gözlenen yerel etkiler yanı sıra, bunlardan farklı olarak geç dönemde gözlenecek yerel etkileri de olacaktır. İmplant malzemelerine karşı uzun dönemde oluşacak yanıtlardan birisi adaptif kemik yeniden şekillenmesidir. Bu, kemiğin bulunduğu ortamda mekanik yüklerin değişmesi sonucu kitlesinin ve geometrisinin değişmesi anlamına gelir. Bir kemiğe implantın uygulanması, kemiğin mekanik ortamını değiştirerek çoğu zaman kemiğe gelen yüklenmeleri azaltır. Bu olguya stres kalkma etkisi adı verilir ve bu implant çevresindeki kemik doku kaybının gelişiminde önemli bir etmendir. Bu etki özellikle uygulanan implant ile kemik arasındaki sertlik farkı arttıkça daha fazla görülecektir. Bu nedenle, titanyum alaşımlar krom-kobalt alaşımlara göre daha az stres kalkma etkisi gösterir. Aynı nedenle geniş çaplı implantlar daha çok bu etkiye neden olurlar. Ayrıca implant malzemelerinin kemik dokuya uygulanma biçimi de bu yönden önemlidir. Eksenden uzakta yerleştirilmiş implantlar eksende yerleştirilmiş implantlara göre daha fazla stres kalkma etkisi oluşturmaktadır.

Eğer uygulanan implant malzemesi kemik doku ile bütünleşmezse çevresinde bir fibroz doku oluşacak ve sonuçta mekanik olarak kemiğe tutunamayan implant fizyolojik yüklenmeler altında hareket edecektir. Eklemlenmiş ve eklemlenmeyen yüzeylerde oluşan bu hareket aşınma parçacıklarının çevreye yayılmasına neden olacaktır. Bu implant parçacıkları özellikle makrofajlar olmak üzere yerel dokularda birikmeye başlar. Bu olay, sonuçta osteoliz olarak adlandırılan, implant çevresindeki kemik yıkımına yol açacak hücreler ve biyokimyasal olayların başlamasına neden olur. Osteoliz sonucu oluşan kemik yıkımını düz radyografilerde görüp tanı koymak olasıdır. Bu kemik erimesi, implant çevresinde belli bir alanda olabileceği gibi tüm implant çevresinde görülebilir. Kemik doku yıkımı sonucu zayıflayan kemikte ilerleyen olgularda implant çevresinde patolojik kırık dahi görülebilir.

Protezi çevreleyen kemik dokusundaki osteoliz ve bunun sonucu gelişecek implant gevşemesinin en önemli nedeni olan parçacık birikimi normal eklem protezlerinde görülebildiği gibi modüler protezlerde,

sürtüme durumlarında, zımparalamaya bağlı olarak ve üçüncü cisim aşınması durumlarında daha fazla görülür. Metalik, polimerik ya da seramik parçacıkların hepsi de osteolize neden olabilir (Parçacık Hastalığı). Parçacıklar tarafından harekete geçirilen makrofajlar kemik resorbe eden faktörlerin sentezinin yerel artışına neden olur. Lokal kemik erimesindeki uyarıcı etkilerine ek olarak parçacıklar, osteoblast işlevlerini baskılar böylece yeni kemik oluşumunu engeller. Sonuçta bir kısır döngü oluşarak kemik rezorpsiyonu ve bunu izleyen protez gevşemesi ve daha fazla zımparalanma ve sürtünme sonucu daha fazla parçacık ortama salınır. Bu parçacıklara karşı gelişen birincil tepki, özgül olmayan yabancı cisim tepkisidir. Bazan bağışıklık süreçleri de bu olgularda yer alır. Gevşemiş ve çıkarılan protezlerde implant-doku arayüzündeki dokulardan elde edilen ve sinovyal dokuya benzer membran incelendiğinde bazı histolojik özelliklerinin RA görülen pannus ve yabancı cisim granülasyon



Şekil 2. İmplant çevresinde osteoliz izlenmekte.

dokusuna benzediği görülmektedir. İçerisinde histiosit, dev hücre (yabancı cisim), lenfosit, plazma hücreleri ve nötrofiller görülür. Oluşan partiküller, tekrarlayan fagositoz (histiosit-makrofaj, dev hücre) ile proinflatuar sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin salgılanmasına neden olurlar. Hücreyel yanıt ile partiküllerin büyüklüğü, şekli, sayısı, yapısı ve elektrik yükleri arasında sıkı ilişki vardır. İmplanta karşı hücreyel cevapta partikül fagositozisi önemli olup; partikül büyüklüğü önem taşımaktadır. Makrofajlar tarafından fagositoza uğrayan partikül büyüklüğü bir çok çalışmada 0,2–10mm arasında değiştiği bildirilmiştir. <20 µm den küçük kemik çimentosu ve PE partikülleri çok kuvvetli enflatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Özellikle interlökin 1 (IL1) ve tümör nekroz faktörü (TNF α) kemik rezorpsiyonundan sorumlu mediatörlerdir. Bu sitokinler lenfositleri uyarak, lenfosit kökenli sitokinlerin (interlökin 2 (IL2), interlökin 6 (IL6) ve gamma interferon (INF- γ) salınmasına neden olurlar. Birçok çalışma osteoliz ile partikül oluşma hızı ve kompozisyonu arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Partiküllerin uyardığı proinflatuar sitokinlerin sentezi osteoklastogenezisi uyaran, kemik yapım-yıkım döngüsünü etkileyen bir dizi olayı başlatır. Stromal ve inflammatuar hücrelerden salınan *receptor activator of nuclear factor kappa B ligand* (RANKL) monosit prokürsörlerinden osteoklast oluşumunu sağlar. TNF- α ve RANKL osteoklast oluşumu ve osteolizden temel olarak sorumlu mediatörlerdir. Osteoprotegerin (OPG) RANKL'a bağlanarak aktivitesini etkisizleştirir. OPG gelişmeyen farelerde ciddi osteoporoz, spontan kırıklar oluşmaktadır. RANKL ve OPG osteoklastogenezisi düzenleyen anahtar düzenleyicilerdir.

İmplantlardan aşınma parçacıklarının oluşumu mekanik etmenler, malzemenin aşınma özelliklerine ve cerrahi tekniğe bağlıdır. Uygun seçilmiş malzemeler, uygun implant tasarımları ve uygun cerrahi tekniklerle parçacık oluşumları kontrol altına alınabilir. Kullanılacak polietilenlerin kalın ve kaliteli olması ya da seramik-seramik, metal-metal gibi sert malzemelerin karşılıklı geleceği implant uygulanması parçacık oluşumunu azaltacaktır.^(18–24)

Uzak ve sistemik etkiler

Ortopedik kalıcı implantlar genel olarak vücut tarafından iyi kabullenilmekle birlikte uzun dönemde bazı kişilerde bölgesel ve uzak dokularda istenmeyen yanıtlara yol açtığı bilinmektedir. Bu istenmeyen etkiler, implant malzemelerinden ortama yayılan mikro

parçacıklar ve serbest metal iyonları gibi bozunma (degradasyon) ürünlerine bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle metal implantlarda görülen elektrokimyasal korozyon ve polietilen aşınma parçacıkları ortama kimyasal olarak aktif bozunma ürünleri salgılar. Modüler implantlarda da mekanik nedenlerle benzer ürünler ortama salınır. Bu mikro parçacıklar, sahip olduğu çok geniş yüzeylerde çevre doku ve sıvılarla elektrokimyasal etkileşime girer.

Metal implantlardan kobalt, krom, nikel ve vanadyum gibi metal iyonlar normalde vücutta belli enzimatik reaksiyonlar için gerekli olan temell iz elementler iken, ortama aşırı miktarda salınması sonucu toksik etki gösterebilmektedir. Temel iz element olmayan titanyum ve alüminyumun da benzer biçimde toksik etkisi söz konusudur. Bu elementlerin implantlardan salınan katı şekillerinden çok özellikle suda eriyebilen şekillerinin kansızlık, osteomalazi, polisitemi, hipotroidi, kardiyomiyopati, nefropati, egzema, psikoz, bunama ve kanser gelişimi gibi birçok hastalığa yol açabileceği bildirilmektedir. İdrar ve kan serumunda bu elementlerin miktarlarının arttığı gösterilebilir. Eklem protez implantı uygulanmış hastalarda bu elementlerin kalp, karaciğer, böbrek dalak gibi iç organlarda da birikebildiği gösterilmiştir. Ancak bunun toksik yönden klinik bir önemi gösterilememiştir.^(23–24)

Metal allerjisi

İnsan derisinde metallere karşı allerjik yanıt gelişimi toplumda oldukça sık görülen bir durumdur ve kendisini yerel cilt kabarıklığı, kızarıklık, kaşıntı ve egzema biçiminde gösterir. Ortopedik implantlara karşı allerjik yanıt ise bu kadar çok bildirilmemektedir. Vücutta aşırı duyarlılık olarak tanımlanan allerjik yanıtlar değişik biçimlerde olabilmektedir. Ortopedik implantlara karşı gösterilen aşırı duyarlılık, tip 4 hücreyel bağışıklık yanıtı biçimindedir. Özellikle nikel karşı gösterilen bu allerjik yanıt implant vücuttan uzaklaştırılınca hemen sonlanmaktadır. İmplanta karşı gösterilen bu allerjik yanıtın implant yetersizliklerinin bazılarında da sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada, implant gevşemesi olan hastaların yaklaşık %64 ünde metal allerjisini gösteren deri testleri olumlu iken, implant gevşemesi olmayan hastalarda bu test hep olumsuz çıkmıştır. Protez gevşemesi olan hastalarda metal allerjisinin daha sık görülmesi, implant gevşemesinde bağışıklık süreçlerinin etkili olduğu düşüncesini doğurmuştur. Ancak metal allerjisinin mi implantda gevşemeye yol açtığı

yoksa implant gevşemesinin mi metal allerjisine yol açtığı konusunda net bilgilere sahip değiliz.⁽²⁵⁻²⁹⁾

Kanser gelişimine neden olma

Bazı araştırmacılar, özellikle genç aktif hastalara çimentosuz uygulanan ve artmış metal salınımı için geniş yüzeylere sahip protez implantlarının 30-40 yıl vücutta kalacağı düşünüldüğünde, kullanılan metalik elementlerin kansere yol açabilecek etkileri olabileceği konusunda endişelenmektedirler. Bazı hayvan çalışmalarında kobalt, krom ve nikel içerikleri yüksek olan implant malzemelerinin kansere yol açabilecek etkileri olabileceği ortaya konmuştur. Ayrıca, paslanmaz çelikten yapılmış iç tespit uygulanmış kedi ve köpeklerde implantasyon bölgelerinde osteosarkom ve fibrosarkom gibi tümörlerin görülebildiği yayınlanmıştır. Literatürde, insanlarda total eklem protezlerine bitişik bölgelerde gelişmiş 20'den fazla olgu bildirilmiştir. Ancak yerleştirilen protez sayıları düşünüldüğünde bu sayılar oldukça önemsiz olarak nitelendirilebilir ve bu olgular rastlantısal birliktelik olarak kabul edilebilir. Ancak, var olan bir çok olgunun bildirilmemiş olma olasılığının da bulunduğu ve bu tümörlerin oldukça uzun bir sesiz dönemleri olduğu düşünüldüğünde, bu konudaki araştırmaların uzun dönemli epidemiyolojik çalışmalar biçiminde sürdürülmesi gerektiği açıktır.⁽³⁰⁾

Kaynaklar

1. Ceyhan T, Köse N. Ortopedide biyomalzeme kullanımı. Genel bilgiler ve tanımlar. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):79-82.
2. Korkusuz, P. , Korkusuz, F. , Hard Tissue-Biomaterial Interactions. In: Biomaterials in Orthopedics. Yaszemski MJ, Trantolo DJ, Lewandrowski KU, Hasircı V, eds.
3. Görgeç M, Öztürk İ, Bombacı H. Ortopedi ve travmatolojide biyomateryaller. TOTDER 2005.
4. Gupta R, Caiozzo V, Cook SD, Barrack RL and Skinner HB. Basic science in orthopedic surgery in Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics ed HB Skinner 3rd ed, Mc Graw Hill, 2003.
5. Jacobs JJ, Goodman SB, Sumner DR and Hallab NJ. Biologic response to orthopaedic implants. In Orthopaedic Basic Sciences, Eds. Buckwalter JA, Einhorn TA, Simon SR, p 401, 2nd ed, American Academy of Orthopaedic Surgeons 2000.
6. Ozkurt B, Tabak Y. Metalik biyomateryaller ve metallozis. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):83-6.
7. Havıtcıoğlu, H. İmplantlar. Kas iskelet sistemi biyomekanikliği. Akçalı İD, Ün MGK, eds. Ortopedia ve Mactimarum. Adana 2009; p.391-432.
8. Sevensan A, Seber S. Polimerler. TOTBİD Dergisi 2011;10(2): 96-102.
9. Charnley J. Anchorage of the femoral head prosthesis of the shaft of the femur. J Bone Joint Surg Br 1960;42:28-30.
10. Marangoz S. Kemik çimentosu. TOTBİD Dergisi 2011;10(2): 103-8.
11. Bulut M, Karakurt L. Seramikler. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):87-95.
12. Korkusuz F, Korkusuz P. Kalsiyum hidroksiapatit seramiklerin ortopedide kullanımı. Acta Orthop traumatol Turc 1997;31: 63-7.
13. Köse N. İmplant malzemelerine karşı gelişen biyolojik yanıt. Kas iskelet sistemi biyomekanikliği. Akçalı İD, Ün MGK, eds. Ortopedia ve Mactimarum. Adana 2009; p.506-19.
14. Taşkın CH. İmplant malzemeleri ve biyouyumluluk. Kas iskelet sistemi biyomekanikliği. Akçalı İD, Ün MGK, eds. Ortopedia ve Mactimarum. Adana 2009; p.506-19.
15. Öztuna V, Gürer B. İmplant kemik tutunma mekanizmaları. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):109-13.
16. Havıtcıoğlu H. İmplant malzemelerinin yüzey özelliklerinin iyileştirilmesi. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):178-83.
17. Köse N. İmplant ilişkili enfeksiyonlar. TOTBİD Dergisi 2011;10(2): 174-7.
18. Goodman SB, Huie P, Song Y, et al. Loosening and osteolysis of cemented joint arthroplasties: A biologic spectrum. Clin Orthop 1997;337:149-63.
19. Murray DW, Rushton N. Macrophages stimulates bone resorption when they phagocytose particles. J Bone Joint Surg Br 1990;72:988.
20. Önder Ç, Aynacı O, Kerimoğlu S. Partikül hastalığı. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):129-33.
21. Goodman SB. The effects of micromotion and particulate materials on tissue differentiation: Bone chamber studies in rabbits. Acta Orthop Scand Suppl 1994;258:1-43.
22. Dalton JE, Cook SD, Thomas KA, Kay JF. The effect of operative fit and hydroxyapatite coating on the mechanical and biological response to porous implants. J Bone Joint Surg 1995;77A:97-110.
23. Dorr LD, Bloebaum R, Emmanuel J, Meldrum R. Histologic, biochemical and ion analysis of tissue and fluids retrieved during total hip arthroplasty. Clin Orthop 1990;261:82-95.
24. Hicks DG, Judkins AR, Sickel JZ, Rosier RN, Puzas JE, O'Keefe RJ. Granular histiocytosis of pelvic lymph nodes following total hip arthroplasty: the presence of wear debris, cytokine production and immunologically activated macrophages. J Bone Joint Surg 1996;78A:482-96.
25. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM, Hallab NJ, Paprosky WG, Black J, Galante JO. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 1998;80A:1447-58.
26. Jacobs JJ, Skipor AK, Patterson LM et al. Metal release in patients who have had a primary total hip arthroplasty. Aprospective, controlled, longitudinal study. J Bone Joint Surg Am 1998;80:1447-58.
27. Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO. Migration of corrosion products from modular hip prostheses: particle microanalysis and histopathological findings. J Bone Joint Surg 1994;76A:1345-59.
28. Case CP, Langkamer VG, James C, et al. Widespread dissemination of metal debris from implants. J Bone Joint Surg 1994; 76B:701-12.
29. Deutman R, Mulder TJ, Brian R, Nater JP. Metal sensitivity before and after total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg 1977;59A:862-5.
30. Gillespie WJ. Frampton CM, Henderson RJ, Ryan PM. The incidence of cancer following total hip replacement. J Bone Joint Surg 1988;70B:539-42.

Sorular

1. Protez uygulaması sonrası implant gevşemesine yol açan en önemli ve sık görülen neden hangisidir.
 - a. Enfeksiyon
 - b. Korozyon
 - c. Partikül hastalığı
 - d. Obezite
 - e. Travma
2. Biyoinert seramiklerin kullanımında en önemli dezavantaj hangisidir.
 - a. Biyouyumluluk
 - b. Yüksek sağlamlılık
 - c. Kırılganlık
 - d. Korozyon direnci
 - e. Aşınma direnci
3. Aşağıdakilerden hangisi biyoaktif malzemedir.
 - a. Kalsiyum hidroksiapatit
 - b. Paslanmaz çelik
 - c. Polietilen
 - d. Titanyum
 - e. Kemik çimentosu