

BOLEST SITNIH STRANIH ČESTICA – ASEPTIČKA NESTABILNOST TOTALNE ENDOPROTEZE ZGLOBA KUKA

PARTICLE DISEASE – ASEPTIC LOOSENING OF THE TOTAL HIP ENDOPROSTHESIS

ROBERT KOLUNDŽIĆ, DUBRAVKO ORLIĆ*

Deskriptori: Artroplastika zgloba kuka – komplikacije; Osteoliza – etiologija; Upala – komplikacije; Odgovor na strano tijelo; Proteza, nedostatak

Sažetak. Ugradnjom totalne endoproteze zgloba kuka poboljšava se funkcionalnost, radna sposobnost i kvaliteta života bolesnika u kojih je zglob kuka nefunkcionalan zbog različitih uzroka. Glavna kasna komplikacija ovog zahvata jest aseptička nestabilnost endoproteze koja rezultira ponovnom nefunkcionalnošću i zahtijeva korektivne kirurške zahvate. Nestabilnost je posljedica aseptičke upale u okolici endoprotetskih komponenti koja nastaje zbog oslobađanja sitnih djelića endoprotetskog materijala. Zbog prisutnosti takvih sitnih stranih čestica aseptičku nestabilnost endoproteze kuka nazivamo »bolest sitnih stranih čestica«. Važni medijatori upalnog procesa su brojni citokini poput interleukina 6 (IL-6), tumor-nekrotizirajućeg čimbenika alfa (TNF-alfa), transformirajućeg čimbenika rasta beta 1 (TGF-beta 1) i stanični čimbenici (npr. makrofazi, histiociti). U najvažnije čimbenike koji utječu na rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti spadaju dob bolesnika, spol, indeks tjelesne mase, razlog za ugradnju endoproteze, tip endoproteze (materijala) i iskustvo operatera. Međutim, svi oni zajedno objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti pojave ove komplikacije – još je uvijek u velikoj mjeri nepoznato zašto se ona u nekih bolesnika javlja, a u drugih ne. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski, koji određuju individualnu »sklonost« razvoju aseptičke nestabilnosti.

Descriptors: Arthroplasty, replacement, hip – adverse effects; Osteolysis – etiology; Inflammation – complications; Foreign-body reaction; Prosthesis failure

Summary. Total hip arthroplasty (THA) improves the ability and quality of life in patients with hip dysfunction due to different causes. Aseptic loosening is the major cause of the late hip endoprosthesis failure. It results from aseptic inflammatory reaction induced by the implant wear debris accumulating at the prosthesis interface, and is mediated by numerous cellular and humoral factors¹. Due to presence of wear debris we call aseptic loosening of the total hip endoprosthesis as »particle disease«. In the most important of factors affecting the risk of aseptic instability include patient's age, sex, body mass index, underlying morbidity (reason for THA), endoprosthetic material and surgeon's skill. However, taken together, all these factors explain only a minor part of variability of this phenomenon. Factors that are decisive for the occurrence of aseptic instability are still largely unknown. The existence of »individual disposition« for development of aseptic instability that is not determined by demographic or biomechanical factors is well recognized.

Liječ Vjesn 2008;130:16–20

Razvoj tehnika ugradnje totalnih endoproteza početkom 70-ih godina 20. stoljeća revolucionarizirao je liječenje degenerativnih promjena zgloba kuka te omogućio uklanjanje boli, kao i poboljšanje funkcije zgloba s posljedičnim poboljšanjem kvalitete života oboljelih.¹

Uz mnogobrojne, nesumnjivo pozitivne rezultate, jedan dio endoproteza može završiti određenim komplikacijama. Najvažnija kasna specifična komplikacija ovog zahvata jest nastanak nestabilne endoproteze, a najčešći oblik je tzv. aseptička nestabilnost. Njezino je glavno obilježje aseptička upalna reakcija u okolici ugrađenih komponenti te postepena blaga demineralizacija kosti, a takav proces nazivamo »bolest sitnih stranih čestica«.^{2–5}

Što je »bolest sitnih stranih čestica«?

Bolest sitnih stranih čestica je upalna reakcija u okolici ugrađenih komponenti koja uzrokuje postepenu blagu demineralizaciju kosti i rezultira krajnjim kritičnim gubitkom kosti za stabilnost endoproteze^{6–9} (slika 1).

Gubitak kosti nakon ugradnje endoproteze ozbiljan je problem u revizijskoj operaciji te može ograničiti opseg re-

konstruktivnog zahvata, odnosno otežava nam značajno reoperaciju. Postoje četiri situacije koje negativno utječu na održavanje koštane mase nakon ugradnje endoproteze, a to su: 1. kad imamo sekundarni gubitak kosti nastao kao posljedica debrisa stranih čestica s rezultirajućom upalnom reakcijom; 2. fiziološko adaptivno koštano remodeliranje koje ovisi o dobi i aktivnosti osobe; 3. sekundarni »stres shelving« zbog osobina materijala i površinskih svojstava endoproteza; 4. gubitak kosti kao posljedica prirodnog starenja.

Sekundarni gubitak kosti nastao kao posljedica debrisa stranih čestica s rezultirajućom upalnom reakcijom nastaje zbog odgovora organizma na lokalnu prisutnost sitnih stranih čestica koje se oslobađaju trošenjem (abrazija i/ili trenje) i korozijom acetabularne komponente bescementnih endoproteza i/ili oslobađanjem i trošenjem na kontaktnim površinama obih komponenti endoproteza i kosti ili na kontak-

* Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (dr. sc. Robert Kolundžić, dr. med.; prof. dr. sc. Dubravko Orlić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. R. Kolundžić, Klinika za ortopediju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Šalata 6, 10 000 Zagreb
Primljeno 31. kolovoza 2007., prihvaćeno 29. studenoga 2007.

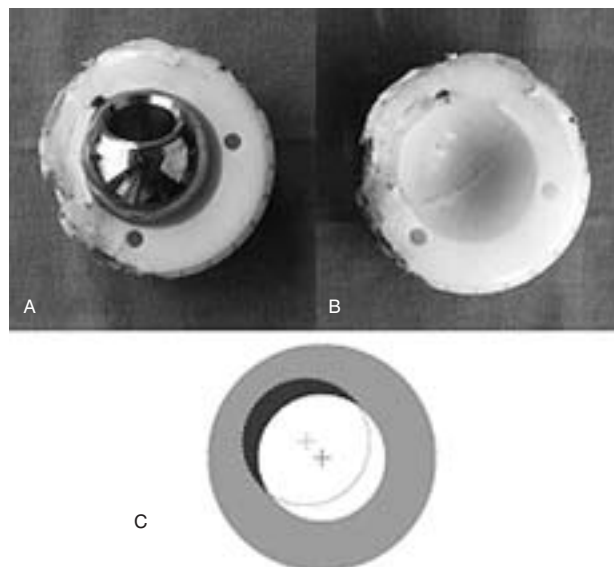


Slika 1. Nakon ugrađene totalne endoproteze kuka gdje je acetabularni dio endoproteze pozicioniran u ispravnom položaju, dobar inklinacijski kut (A) te dvanaest godina nakon primarne ugrađnje nastala je aseptička nestabilnost endoproteze kuka uz migraciju acetabularnog dijela (B).

Picture 1. After implantation of the total hip endoprosthesis the acetabular part is in a good position, with a good inclination angle (A). Twelve years after primary implantation aseptic instability of the hip endoprosthesis occurred with migration of the acetabular part.

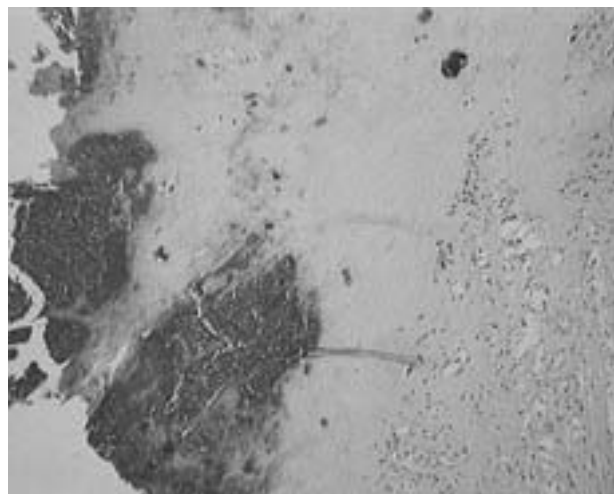
tima kosti s koštanim cementom. Najčešće se trenjem metalne glave endoproteze u polietilenskom acetabulumu oslobađaju velike količine sitnih stranih čestica (slika 2). Postoje tri mehanizma širenja stranih čestica: 1. transport preko perivaskularnih limfnih prostora; 2. regionalno širenje per kontinuitatem; 3. pasivna diseminacija preko otvorenih prostora koji komuniciraju. Transport putem makrofaga u perivaskularnim limfnim prostorima može odnijeti strane čestice dosta daleko od mjesta stvaranja u novoformiranim kapsulama oko zglobova, koštanoj srži i u tkivima na granici između kosti i implantata (slika 3). Takve strane čestice (metal, koštani cement, polietilen) koje su prisutne u kritičnoj koncentraciji, koja je individualna, na lokalnoj razini (periprotetski) izaziva kroničnu upalnu reakciju odnosno bolest sitnih stranih čestica.¹⁰ U nastanku upalnog odgovora organizma postoji još jedan uvjet, a to je da su strane čestice izrazito sitne (do 10 μm) kako bi ih mononuklearni histiociiti i multinuklearne gigantske stanice mogli fagocitirati.¹¹

Složenost cijelog upalnog procesa upućuje na prisutnost velikog broja posrednika, i to: stanični (makrofazi, mononuklearni histiociiti, fibroblasti) i humoralni (dokazani biokemijskim i imunohistokemijskim metodama). Među potonje se ubrajaju, na primjer, razni kemokini, interleukini /interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8)/, interferoni, tumor-nekrotizirajući čimbenik α (TNF- α 1, od engl. tumor necrosis factor alpha), prostaglandin E2 (PGE2), zatim čimbenici rasta u koje ubrajamo: inzulinu sličan čimbenik rasta tipa 1 (IGF-1, od engl. insulin like growth factor) i transformirajući čimbenik poticanja rasta β (TGF- β , od engl. transforming growth factor beta) te čimbenik poticanja rasta kolonija makrofaga (M-CSF, od engl. macrophage colony stimulating factor) i, nadalje, receptorski aktivator jezgrenog čimbenika kapa-B (RANKL, od engl. receptor activator of NF kappa B ligand), osteoprotegerin, koštane morfogenetske proteine (BMP, od engl. bone morphogenetic protein) i enzime poput laktat-dehidrogenaze, kolagenaze, gelatinaze i metaloproteinaze.^{12–17}



Slika 2. Prikaz ekscentrično položene glave u acetabulumu (A), što upućuje na djelomično istrošeni polietilen acetabularnog dijela (primjećuje se razlika u sjaju polietilena između oštećenog i neoštećenog dijela) (B) te shematski prikaz istrošenog polietilena.

Picture 2. Eccentrically positioned head within the acetabulum (A) with partial abrasion (debris wear) of the polyethylene of the acetabular part (brightness difference could be observed between the damaged and undamaged part) (B) and schematic representation of the worn-out polyethylene.



Slika 3. Velike količine stranih sitnih čestica koje se nalaze u međustaničnom prostoru.

Picture 3. Large amounts of small particles in the intercellular space.

Točna uloga i funkcionalno značenje ovih molekula u nastanku nestabilnosti endoproteza nisu još potpuno poznati, no jasno je da se radi o složenoj interakciji staničnih i humoralnih čimbenika koji podržavaju upalu te, izravno ili neizravno, dovode do resorpcije kosti.¹⁸

Općeprihvaćeno je stajalište da je razvoj bolesti sitnih stranih čestica postupan proces koji započinje oslobađanjem dijelova endoprotetskog materijala zbog trenja dvaju dijelova endoproteze ili dijelova endoproteze i kosti. U nekih su bolesnika u proces uključeni i specifični imunski mehanizmi poput T-limfocitima posredovane preosjetljivosti tipa IV.¹⁸ Uzaludno nastojanje makrofaga da »svladaju« fagocitirane

čestice s vremenom postaje štetno, zato što izlučuju medijatore upale, ali i medijatore koji sudjeluju pri koštanoj remodeliranju. Također je poznato da aktivirani makrofazi pokreću daljnju opsežniju lokalnu reakciju koja, u konačnici, rezultira neravnotežom osteoblastičke i osteoklastičke aktivnosti, odnosno osteolizom kosti, što se na kraju i klinički manifestira prisutnošću aseptičke nestabilnosti endoproteze zgloba kuka sa svim subjektivnim i objektivnim znakovima kod bolesnika.

Materijali od kojih se izrađuju dijelovi endoproteze kao čimbenici koji utječu na pojavljivanje bolesti sitnih stranih čestica

Mnoge legure, plastični materijali, a u posljednje vrijeme i keramika koji se primjenjuju u konstrukciji endoproteza kuka, danas, teorijski, jamče gotovo neograničenu trajnost endoproteze, odnosno njezin minimalni koeficijent trošenja. Međutim, činjenica je da u kliničkoj praksi trajnost ugrađene endoproteze dobiva posve drugačiju dimenziju.¹⁹

Stoga jedan od uzroka nastanka ovih komplikacija jesu materijali od kojih se izrađuju dijelovi endoproteze. Svakako je potrebno istaknuti visokomolekularni polietilen, koji služi za izradu cijelog acetabularnog dijela cementnih endoproteza, ili umetka kod bescementnih acetabularnih dijelova. Dugo je postojala dvojba može li se pojava agresivne osteolize oko dijelova endoproteze objasniti djelovanjem metala, koštanoj cementa – metilmetakrilat, odnosno visokomolekularnog polietilena, ili je svaki od tih sastojaka pojedinačno odgovoran za nastanak komplikacije. Ipak, već je dugo vremena poznato da je polietilen neprikladan materijal za izradu implantata, jer oslobađa velik broj čestica.

Zahvaljujući ključnoj ulozi količine čestica u poticanju procesa aseptičke upale, tj. združnosti količine oslobođenog materijala i intenziteta procesa, ova se bolest naziva i »bolest sitnih stranih čestica«.¹⁸

Stoga se danas rabe različiti materijali te velik broj modela endoproteza, za koje često nema dovoljno podataka koji bi eventualno upućivali na razlike u učestalosti nastanka aseptičke nestabilnosti.²⁰ Danas se, ipak, zna da je rizik od pojave aseptičke nestabilnosti u svih oblika bescementnih endoproteza obloženih hidroksiapatitom manji u odnosu na cementne endoproteze (bilo femoralne, bilo acetabularne dijelove), a najviši je rizik u hidroksiapatitom neobloženih bescementnih endoproteza.²¹ Unatoč razlikama u učestalosti, aseptička nestabilnost javlja se uz svaki tip materijala ili endoproteze, pri čemu posreduju isti mehanizmi/medijatori.³

Vrsta i količina oslobođenih sitnih stranih čestica dvije su osobitosti, pri čijem je tumačenju potreban oprez kada gledamo s kliničkog aspekta.^{18,22} Osteoliza, nerijetko i opsežna, kao i količina oslobođenih čestica, vidljiva je i kod klinički stabilnih endoproteza. Stoga se nameće pitanje koji još čimbenici određuju poticanje upalnog procesa, neovisno o količini oslobođenih čestica.

Demografski čimbenici

Dob. Analize velikih serija (poput onih temeljenih na norveškom ili švedskom registru) endoproteza kuka, s više tisuća ili više desetina tisuća endoproteza^{23–25} pokazuju da je rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti veći, odnosno da je vrijeme preživljenja endoproteze (aseptička nestabilnost kao ishod) kraće, u ljudi kojima se endoproteza ugrađuje u mlađoj životnoj dobi. Pritom rezultat ne ovisi o bolesti koja je uzrokovala potrebu za ugradnjom endoproteze, o vrsti endoproteze i materijala, spolu i drugim čimbenicima. Ishod je

lošiji za bolesnike koji su u vrijeme ugradnje endoproteze mlađi od 55 godina, u odnosu na one u dobi višoj od 55 godina.^{24,25} Također je lošiji za osobe mlađe od 46 godina u odnosu na bolesnike u dobi 46–55 godina.^{24,25} Lošiji ishod u mlađih bolesnika mogli bi biti posljedica veće fizičke aktivnosti, i posljedično, većeg opterećenja endoproteze u mlađoj životnoj dobi pa time i većeg trenja između dijelova endoproteze.²¹

Spol. U presječnoj studiji, Wilkinson i suradnici²⁴ analizirali su 217 bolesnika u kojih je nastala aseptička nestabilnost endoproteze i 267 bolesnika sa stabilnim endoprotezama. U studiji nije analizirano vrijeme preživljenja endoproteze: od ugradnje do pojave aseptičke nestabilnosti, već združnost pojave aseptičke nestabilnosti s pojedinim čimbenicima. U logističkoj binarnoj regresijskoj analizi (aseptička nestabilnost da/ne), uz korekciju za utjecaj dobi, endoproteze, vremena proteklog od ugradnje endoproteze i razloga za ugradnju endoproteze, mogućnost nastanka aseptičke nestabilnosti bila je nešto veća, iako ne statistički značajno, u muškaraca (omjer mogućnosti 1,4; 95% granice pouzdanosti 1,0 do 2,0; $p=0,09$). S druge strane, ciljano istraživanje »preživljenja« endoproteze (do pojave aseptičke nestabilnosti) na 4600 endoproteza u bolesnika kod kojih su endoproteze ugrađene zbog primarne osteoartroze i u dobi mlađoj od 55 godina, a koje je temeljeno na podacima iz finskog registra²¹ pokazalo je da je rizik od pojave aseptičke nestabilnosti veći uz graničnu značajnost (relativni rizik 1,2; 95% granice pouzdanosti 1,0–1,4; $p=0,05$), odnosno preživljenje endoproteze kraće je kod žena, neovisno o tipu endoproteze ili drugom čimbenicima. U skladu s time, zasad nema jednoznačnih podataka o spolu kao predviđajućem čimbeniku za nastanak aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka. Nastaje i u muškaraca i u žena pa razlike u odnosu na spol, ako i postoje, nisu posebno izražene.

Biomehanički čimbenici

Stupanj fizičke aktivnosti i indeks tjelesne mase utječu na sile koje djeluju na endoprotezu, pa se također smatraju i biomehaničkim čimbenicima. Daljnji potencijalno važan čimbenik bile bi konstrukcijske, odnosno biomehaničke osobine endoproteze.²⁶ Postoji velik broj modela endoproteza koje se neznatno razlikuju s obzirom na detalj konstrukcije. Nema podataka na temelju kojih bi se došlo do zaključaka o razlikama u pojavnosti aseptičke nestabilnosti koja bi se mogla pripisati konstrukcijskim svojstvima endoproteze. Također, nema podataka koji bi upućivali da su kirurški zahvati, koje je katkad potrebno izvesti uz ugradnju endoproteze (acetabuloplastika ili pak osteotomija trohantera), a koji mijenjaju biomehaničku situaciju u zglobu kuka, važni za pojavnost aseptičke nestabilnosti endoproteze.

S druge strane, inklinacijski kut acetabuluma postignut prilikom ugradnje endoproteze, značajno utječe na pojavu aseptičke nestabilnosti (slika 4). Naime, cilj je ostvariti kut od 45 stupnjeva, pri čemu se toleriraju odstupanja od ± 5 stupnjeva. Nepovoljan inklinacijski kut acetabuluma zbog loše biomehanike samog zgloba i posljedično većeg trenja između dijelova endoproteze povećava rizik od nastanka aseptičke nestabilnosti endoproteze.^{27–31} Nažalost, pokazalo se, međutim, da do aseptičke nestabilnosti endoproteze dolazi i kod zadovoljavajućeg inklinacijskog kuta (40 – 50 stupnjeva).²⁷

Indeks tjelesne mase. Pretjerana tjelesna masa (indeks tjelesne mase >25 , a posebno >30) jest klasičan čimbenik koji pridonosi (pre)opterećenju koštano-mišićnog sustava pa



Slika 4. Prikaz slučaja s lošim položajem acetabularnog dijela endoproteze kuka (loš inklinacijski kut) što utječe na loše biomehaničke odnose u zglobovima (točkasto opterećenje), a u takvim je uvjetima prisutan veći rizik od nastanka asepticke nestabilnosti endoproteze kuka (A) te 10 godina nakon ugradnje primarne ugradnje totalne endoproteze kuka razvila se asepticke nestabilnost acetabularnog dijela endoproteze kuka (B).

Picture 4. A case with badly positioned acetabular part of the hip endoprosthesis (bad inclination angle) that causes poor biomechanical inter-relationships within the joint, resulting in a great risk of development of aseptic instability of the hip endoprosthesis (A). Ten years after the primary implantation of total hip endoprosthesis aseptic instability of the acetabular part has developed (B).

tako i endoproteze kuka. Međutim, istraživanje utjecaja visokog indeksa tjelesne mase na pojavu asepticke nestabilnosti združeno je s određenim problemima. Naime, s obzirom na to da se radi o istraživanjima »vremena proteklog do događaja«, u kojima se bolesnici prate tijekom duljeg razdoblja (npr. 10-ak i više godina), utjecaj pojedinih potencijalnih čimbenika na preživljavanje endoproteze analizira se uz pretpostavku »stalnog rizika« (»constant hazard assumption«). Pretpostavka je da je rizik stalan tijekom vremena (npr., dob u vrijeme operacije, vrsta endoproteze, spol, bolest koja je dovela do potrebe za endoprotezom itd.). Indeks tjelesne mase može se tijekom vremena znatno mijenjati. Među literaturnim podacima nema praktično ni jedne studije u kojoj je indeks tjelesne mase uključen u analizu pojavnosti asepticke nestabilnosti kao varijabla ovisna o vremenu. Stoga je teško realno procijeniti utjecaj ovog čimbenika na pojavu asepticke nestabilnosti. U jednoj studiji kraćeg trajanja, indeks tjelesne mase >30 i vrijeme ugradnje endoproteze, identificiran je kao negativan čimbenik za preživljenje endoproteze.²⁶ Svakako treba naglasiti da se asepticke nestabilnosti javlja i u bolesnika s trajno fiziološkim indeksom tjelesne mase.

Ostali čimbenici

Bolest zbog koje je ugrađena endoproteza. Na temelju analize oko 54.000 endoproteza iz norveškog registra endoproteza kuka,³² zaključeno je da je rizik nastanka asepticke nestabilnosti veći u bolesnika s razvojnim anomalijama kuka, u odnosu na one kojima je endoproteza ugrađena zbog drugih razloga (npr. primarna osteoartroza, asepticke nekroze glave bedrene kosti, ozljeda itd.) (slika 5).

Iskustvo operatera i vrijeme trajanja operacije. Na temelju analize oko 32.000 endoproteza (cementne i bescementne endoproteze) iz norveškog registra^{30,33} pokazano je da iskusniji operateri (mjereno brojem godišnjih operacija) prosječno troše manje vremena za ugradnju endoproteze u odnosu na manje iskusne operatere. Neovisno o dobi i spolu bolesnika, tipu endoproteze ili bolesti koja je dovela do po-



Slika 5. Zbog izrazitih sekundarnih degenerativnih promjena ugrađena je totalna endoproteza kuka prije 15 godina uz dodatno nadsvodnje acetabularne komponente s pomoću autolognog koštanog transplantata (acetabuloplastika). Kod ovakvih slučajeva biomehanički preduvjeti nisu jednaki, oni su lošiji nego kod bolesnika s endoprotezom kuka ugrađenom gdje nema biomehaničkih promjena npr. kao kod primarnih degenerativnih promjena kuka.

Picture 5. Due to heavy secondary degenerative changes total hip endoprosthesis is implanted with additional acetabuloplasty with autolog bone transplant. In such cases biomechanical pre-conditions are worse than in patients without prominent biomechanical changes e.g. in primary degenerative changes of the hip.

trebe za endoprotezom, rizik od nastanka asepticke nestabilnosti bio je veći kod bolesnika liječenih od manje iskusnih. Rizik od asepticke nestabilnosti veći je ako operacije traju dulje od prosječnih 90 minuta. Također, rizik je veći ako operacija traje kraće od 50 minuta.

Individualna sklonost bolesnika. Svi gore spomenuti čimbenici zajedno objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti u pojavi asepticke nestabilnosti, jer se ona javlja i u bolesnika koji su u doba ugradnje starije životne dobi, i u onih s kontinuirano zadovoljavajućim indeksom tjelesne mase, dobrog inklinacijskog kuta acetabuluma, u oba spola, uza sve tipove endoprotetskog materijala, i kada ugradnju obavlja iskusan operater.²⁷ Drugim riječima, asepticke nestabilnost je sigurno multifaktorijska pojava, a čimbenici koji ključno određuju hoće li se (i kada) ili ne ona u pojedinog bolesnika razviti još uvijek su u velikoj mjeri nepoznati. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski ili biomehanički, koji ključno određuju individualnu »sklonost« razvoju asepticke nestabilnosti.³⁴

Individualna sklonost razvoju asepticke nestabilnosti endoproteze u velikoj mjeri određena je determiniranom »molekularnom podlogom« za razvoj lokalne upale. Iako u nastanku asepticke nestabilnosti sudjeluje niz različitih staničnih i humoralnih medijatora koji su dokazani i dobro dokumentirani temeljem biokemijskih i imunohistokemijskih nalaza, geni koji kodiraju medijatore odnosno citokine s dokazano važnom ulogom u tom procesu čine se »dobrim kandidatima« za početna istraživanja »genetskog doprinosa« razvoju ovog stanja.

U znanstvenoj literaturi dostupne su samo dvije publikacije o »genskom« doprinosu u nastanku asepticke nestabilnosti totalne endoproteze kuka. To su bile epidemiološke prognostičke studije koje sasvim potvrđuju odnosno upu-

ćuju na smjer prema individumu odnosno molekularnoj podlozi bolesti. Wilkinson i suradnici²⁴ izvijestili su o povezanosti polimorfizma u promotorskoj regiji *TNF-alfa* na poziciji –238 (–238; G/A tranzicija) s pojavom aseptičke nestabilnosti endoproteze zgloba kuka. U drugoj publikaciji mi izvijestujemo o postojanju združenosti polimorfizma u signalnoj sekvenci *TGF-beta 1* (29T→C) te polimorfizama u promotorskoj regiji *IL-6* (597G→A, –572G→C) i povećanog rizika od aseptičke nestabilnosti.^{35,36}

Zaključak

U zaključku, praktično sva postojeća istraživanja čimbenika rizika od nastanka aseptičke nestabilnosti totalne endoproteze zgloba kuka bila su usmjerena na demografske (dob, spol), biomehaničke (indeks tjelesne mase, inklinacijski kut acetabuluma) i morbiditetne čimbenike (razlog za ugradnju proteze) te čimbenike vezane za svojstva materijala (cementne, bescementne, obložene ili neobložene proteze) i vještine operatera. Ukupno, svi ti čimbenici objašnjavaju samo mali dio varijabilnosti pojave aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka, pa su čimbenici koji ključno određuju hoće li se (i kada) ili ne ona u pojedinog bolesnika razviti još uvijek u velikoj mjeri nepoznati. Uvriježeno je mišljenje da postoje »o bolesniku ovisni čimbenici«, a koji nisu demografski ili biomehanički, koji ključno određuju individualnu »sklonost« razvoju aseptičke nestabilnosti.

Stoga će biti potrebno nastaviti s istraživanjima koja će pridonijeti razumijevanju genetske osnove aseptičke nestabilnosti endoproteze kuka, a iz toga mogu nastati važne praktične posljedice: identifikacija određenog genotipa (polimorfizma) mogla bi poslužiti kao važan čimbenik za procjenu rizika od aseptičke nestabilnosti za svakoga pojedinog bolesnika, pomoći u odluci o izboru endoprotetskog materijala (tipa endoproteze), uvjetovati individualno orijentiran program postoperativnog praćenja što može uključiti i individualan farmakološki pristup u pokušaju supresije lokalne upale.

Rad je napravljen u Klinici za ortopediju Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb.

LITERATURA

- Orlić D. Aloartroplastika kuka. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1986.
- Crowther JD, Lachiewicz PF. Survival and polyethylene wear of porous-coated acetabular components in patients less than fifty years old – Results at nine to fourteen years. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84:729–735.
- Maloney WJ, Peters P, Engh CA, Chandler H. Severe osteolysis of the pelvic in association with acetabular replacement without cement. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1627–1635.
- Santavirta S, Nordstrom D, Metsarinne K, Kontinen YT. Biocompatibility of polyethylene and host response to loosening of cementless total hip replacement. *Clin Orthop* 1993;297:100–110.
- Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip: The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop* 1990;258:95.
- Hernandez JR, Keating EM, Faris PM i sur. Polyethylene wear in uncemented acetabular components. *J Bone Joint Surg (Br)* 1994;76:263–6.
- Garcia-Cimbrelo E, Munuera L. Early and late loosening of the acetabular cup after low-friction arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1992;74:1119–29.
- Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg (Am)* 1992;74:849–63.
- Lombardi AV, Mallory TH, Vaughn BK, Drouillard P. Aseptic loosening in total hip arthroplasty secondary to osteolysis induced by wear debris from titanium-alloy modular femoral heads. *J Bone Joint Surg (Am)* 1989;71:1337–42.
- Jones LC, Hungerford DS. Cement disease. *Clin Orthop* 1987;225:192–206.
- Murray DW, Rushton N. Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles. *J Bone Joint Surg (Br)* 1990;72:988–92.
- Editorial. Cytokines and bone metabolism. *Calcif Tissue Int* 1993;53:293–296.
- Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. Cellular mediators secreted by interfacial membranes obtained at revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995;10:498–506.
- Greenfield EM, Bi YM, Ragab AA, Goldberg VM, Van de Motter RR. The role of osteoclast differentiation in aseptic loosening. *J Orthop Res* 2002;20:1–8.
- Vermes C, Chandrasekaran R, Jacobs JJ, Galante JO, Roebuck KA, Glant TT. The effects of particulate wear debris, cytokines, and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:201–211.
- Chiba J, Maloney WJ, Inoue K, Rubash HE. Biochemical analyses of human macrophages activated by polyethylene particles retrieved from interface membranes after failed total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:101–105.
- Takagi M, Santavirta S, Ida H i sur. High-turnover periprosthetic bone remodeling and immature bone formation around loose cemented total hip joints. *J Bone Miner Res* 2001;16:79–88.
- Gallo J, Kaminek P, Ticha V, Rihakova P, Ditmar R. Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. *Biomed Papers* 2002;146:21–28.
- Morrey BF. Instability after total hip arthroplasty. *OCNA* 1992;23:237–48.
- Aamodt A, Nordsletten L, Havelin LI, Indrekvam K, Utvag SE, Hviding K. Documentation of hip prostheses used in Norway: a critical review of the literature from 1996–2000. *Acta Orthop Scand* 2004;75:663–676.
- Eskelinen A, Remes V, Helenius I, Pulkkinen P, Nevalainen J, Paavolainen P. Total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in younger patients in the Finnish arthroplasty register. *Acta Orthop* 2005;76:28–41.
- Wilkinson MJ, Hamer AJ, Rogers A, Stockley I, Eastell R. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2003;21:691–696.
- Schulitz KP, Dustmann HO. Komplikationen der Totalendoprothese. *Arch Orthop Unfallchir* 1976;85 (1):33–50.
- Wilkinson JM, Wilson AG, Stockley I i sur. Variation in the TNF gene promoter and risk of osteolysis after total hip arthroplasty. *J Bone Miner Res* 2003;18:1995–2001.
- Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Soderman P. The Swedish total hip replacement register. *J Bone Joint Surg (Am)* 2002;84: Suppl 2:2–20.
- Smith PN, Ling RSM, Taylor R. The influence of weight-bearing on the measurement of polyethylene wear in THA. *J Bone Joint Surg (Br)* 1999;81:259–65.
- Kolundžić R, Šulentić M, Smerdelj M, Orlić D, Trkulja V. Stability of endler cementless polyethylene acetabular cup: long-term follow-up. *Croat Med J* 2005;46:261–7.
- Kolundžić R. Utjecaj biomehaničkih činitelja na opseg i učestalost polietilenske bolesti kod endoproteza zgloba kuka (magistarski rad). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2002.
- Kordelle J, Starker M. Migration analysis of cemented Muller polyethylene acetabular cups versus cementfree Zweymuller screw-attached acetabular cups. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2000;138:46–51.
- Smabrekke A, Espehaug B, Havelin LI, Furnes O. Operating time and survival of primary total hip replacements. An analysis of 31745 primary cemented and uncemented total hip replacements from local hospitals reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987–2001. *Acta Orthop Scand* 2004;75:524–32.
- Eskelinen A, Remes V, Helenius I, Pulkkinen P, Nevalainen J, Paavolainen P. Uncemented total hip arthroplasty for primary osteoarthritis in young patients: a mid- to longterm follow-up study from the Finnish Arthroplasty Register. *Acta Orthop* 2006;77:1:57–70.
- Furnes O, Lie SA, Espehaug B, Vollset SE, Engesaeter LB, Havelin LI. Hip diseases and the prognosis of total hip replacements. A review of 53698 primary total hip replacements reported to the Norwegian arthroplasty register 1987–99. *J Bone Joint Surg (Br)* 2001;83:579–86.
- Puolakkka TJS, Pajamäkil KJJ, Halonen PJ, Pulkkinen PO, Paavolainen P, Nevalainen JK. The Finnish Arthroplasty Register Report of the hip register. *Acta Orthop Scand* 2001;72:5:433–41.
- Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT. The basic science of periprosthetic osteolysis. *Instr Course Lect* 2001;50:185–195.
- Kolundžić R, Orlić D, Trkulja V, Pavelić K, Gall Trošelj K. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene promoter, tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene promoter and transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) gene signal sequence as predictors of time to onset of aseptic loosening after total hip arthroplasty – a preliminary study. *J Orthop Sci* 2006;11:6:592–600.
- Kolundžić R. Utjecaj polimorfizma u genima za interleukin 6 (IL-6), tumor-nekrotizirajući čimbenik – alfa 1 (TNF- α 1) i transformirajući čimbenik rasta – beta 1 (TGF- β 1) na stabilnost endoproteza zgloba kuka (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2006.