




Metalik implantlar alerji yapar mı?

Do metallic implants make allergies?

Fatma Düşünür Günsen¹  Aytül Zerrin Sin¹  Semih Aydoğdu² 

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Alerji ve İmmünoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Metal hipersensitivitesi, özellikle nikel duyarlılığı, toplumda sık görülen bir tablodur. 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 cilt lezyonları primer olarak T hücre aracılı tip 4 gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonudur. Yama testi metal duyarlılığını göstermede altın standarttır. Rutin olarak operasyon öncesi yama testi önerilmemekte olup, hastanın öyküsünde kişisel metal duyarlılığı öyküsü var ise yapılmalıdır. Hastaların preoperatif değerlendirmesi sırasında kimin hipersensitivite reaksiyonu geliştireceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Metal hipersensitivitesi; psödötümör formasyonu, kronik ağrı, eklem efüzyonu ve hatta protez başarısızlığı ve değiştirilmesine neden olabileceğinden ortopedide önemli bir sorundur.

Anahtar Sözcükler: Metalik implantlar, alerji, yama testi.

Abstract

Sensitivity to metals is very common, especially to nickel. Implanted metals corrode when in contact with biological fluids and release iron, chromium, nickel, aluminium, molybdenum etc. metallic ions. 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; if the patient has a personal metal allergy history, it should be performed before operation. 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 revision need.

Keywords: Metallic implants, allergy, patch test.

Giriş

İnsan vücudunda metallerden üretilmiş tedavi araçları yüz yılı aşkın bir zamandır kullanılmakta; uygulamaların sayısı ve uygulanan tıp dalları giderek genişleme göstermektedir. Başlangıçta sert materyal kullanımına daha uygun olduğu düşünülen kas-iskelet sisteminden başlayan bu uygulamalar, bugün hemen her sisteme yayılmıştır. Metaller insan vücudunda çoğunlukla bir biyolojik uyum sorununa yol açmadıklarından başta ortopedik olmak üzere; jinekolojik, kardiyotorasik, otorinolarinoloji, nöroşürji ve diş hekimliği implantlarında sık olarak kullanılmaktadır.

Kullanım tipi olarak; plaklar, vidalar, eklem protezleri, tel ve çiviler, sütür materyalleri, stentler ve diş dolgularında metaller bulunmaktadır. 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 10 yıldır giderek artan şekilde hekimlerin ilgisini çekmektedir.

Toplumda metal duyarlılığı sık görülen bir sorundur. Genel popülasyonun %10-15'inde metallere karşı cilt duyarlılığı görülebilir. Klinik pratikte en sık nikel karşı duyarlılık ile karşılaşmaktadır. Paslanmaz çeliğin önemli bir bileşeni olan nikel içerikli maddeler ile günlük yaşamda sık temas edilmekte olması bunun en önemli nedenidir. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda nikel duyarlılığı %10-19 gibi yüksek oranlarda saptanmaktadır (1,2). Nikelden sonra sırasıyla kobalt ve krom sıklıkla alerjenik olan iki metaldir.

Yazışma Adresi: Fatma Düşünür Günsen

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

Makalenin Geliş Tarihi: 07.02.2018 Kabul Tarihi: 26.04.2018

Metallere karşı gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonları sıklıkla, takılar başta olmak üzere metallerin deri ile temas ettiği yerlerde kontakt dermatit olarak görülür. Bununla birlikte deriden uzak, dokuların içine yerleştirilen ortopedik metalik implantlar da duyarlanmaya yol açarak immün reaksiyonlara neden olabilirler. Sistemik kontakt dermatit; cilt yoluyla herhangi bir alerjene karşı duyarlılığı gelişen bir kişi aynı alerjenle sistemik olarak karşılaşacak olursa (oral, intravenöz, intramusküler, inhalasyon, transmukozal veya transkutanöz) deride veya implantın yerleştirildiği dokuda sekonder reaksiyon gelişmesi olarak tanımlanmaktadır (3). Bu bilgiler ışığında yine de, implante materyallere bağlı kutanöz ve sistemik reaksiyonlar daha az sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Literatürde implante metale bağlı kutanöz reaksiyon sıklığı <math><0,1\%</math>den %5'e kadar değişen oranlarda bildirilmektedir (4,5). Oluşan bu reaksiyonlar nedeniyle metal hipersensitivitesi ve implant başarısızlığı arasındaki ilişki günümüzde merak konusudur (6). Bu tür reaksiyonların yalnızca ortopedik implantlarda değil kardiyak stentler ile de görülebileceğine ilişkin çalışmalar mevcuttur.

Metal Hipersensitivitesinde Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalarda kutanöz metal duyarlılığı için bazı risk faktörleri ortaya konmuştur. Kişinin yaşamında metallere daha önce yaşamış olduğu temaslar (takılar özellikle piercingler, diş dolguları, gıda katkı ürünlerindeki çinko ve kobalt) metal duyarlılığı oluşturabilir. Daha fazla takı kullanımı nedeniyle kadınlar, metal, boya ve inşaat işlerinde çalışanlar, ailesinde metal duyarlılığı olanlar metal duyarlılığı yönünden daha riskli olarak görünmektedir. Hastalar değerlendirilirken risk faktörleri olup olmadığı sorgulanmalı, artmış riske sahip olan hastalar implant kullanımı öncesi bilgilendirilmeli ve gelişebilecek reaksiyonlara karşı uyanık olunmalıdır. Tablo-1'de bu risk faktörleri ve rölatif risk artışları belirtilmiştir (7).

Tablo-1. Metal Hipersensitivitesinde Risk Faktörleri ve Rölatif Risk Artışları.

| Risk faktörü | Rölatif 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 |

Metal Hipersensitivitesi Patofizyolojisi

Biyolojik doku ve sıvılar ile karşılaşan tüm metaller aşınmaya (korozyon, abrazyon, çözünme kaynaklı) uğramaktadır ve bunun sonucunda komşu dokularda ve vücut sıvılarında metal iyonları varlığı gösterilmektedir

(Şekil-1). Ayrıca metallerin hareketli eklem protezlerinde kullanılması, sürekli yinelenen sürtünmeye bağlı olarak çok daha yoğun bir aşınma ile metal iyonlarının doku ve sıvılara geçişine yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda özellikle metalik protezi olan olgularda kapsüler-periprotetik dokuda, ekstrakutanöz olarak karaciğer, dalak ve lenf nodlarında ve ayrıca idrar ve serumda anlamlı seviyelerde metal iyonları varlığı gösterilmiştir (8-10). Yine yapılan bir otopsi çalışmasında; erozyonlu/fraktüre kardiyak stenti olan olgularda kardiyak dokuda artmış nikel-titanyum seviyesi saptanmıştır (11).



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

Materyalden salınıp ortama geçen metal iyonları hapten gibi davranarak vücuttaki doğal proteinlere bağlanırlar. Bu şekilde oluşan metal iyonu + protein kompleksi antijenik özellikleri nedeniyle makrofajlar tarafından tanınmaktadır. Lokal immün sistem aktive olmakta, takiben uzak bölgelerde bile sistemik immün yanıt ortaya çıkmaktadır (12). Oluşan immün yanıt kompleks bir doğaya sahiptir; hem doğal immün sistem hem de kazanılmış immün sistem gelişen reaksiyonda rol oynamaktadır. Dokulardaki yabancı metal iyonlarını fagosite eden makrofajlar tarafından ortama salınan TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-1 α gibi proinflamatuvar sitokinler inflamasyon kaskadını başlatmaktadır. Devamında antijen sunan hücreler tarafından T lenfositleri (özellikle CD4+ Th1 tipi) uyarılmakta, bu lenfositlerden salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IFN- α , IL-1 ve IL-2) implant bölgesine makrofajların toplanmasına neden olmaktadır. Bu şekilde metale karşı lokal olarak başlayan immün yanıt, salınan sitokinlerin dolaşıma geçmesiyle sistemik hale gelmektedir (13-15).

Metalik implantlara karşı gelişen aşırı duyarlılıkların yanı sıra ayrıca implantın başka bileşenlerine örneğin kemik çimentosundaki akrilatlar, benzol peroksit ve bunlar gibi diğer maddelere karşı da alerjik reaksiyon gelişebilir. Bircher ve ark. (16) tarafından 5 hastalık olgu serisinde benzoyl peroksit karşı reaksiyon gelişen hastalarda ağrı, şişlik, kaşıntı ve implant kaybı bildirilmiştir.

Periprostetik doku reaksiyonlarının histopatolojik incelemesinde genellikle diffüz vaskülit ve/veya perivasküler lenfositik infiltrasyon, rekürren lokalize kanamalar ve nekroz izlenir. Genel olarak doku reaksiyonu baskın hücre tipine göre sınıflandırılmaktadır. Birinci tip reaksiyon, genellikle yabancı cisim reaksiyonları şeklinde, immünolojik hafızanın olmadığı makrofajların baskın olduğu tiptir. Diğerinde ise T lenfositlerin ağırlıkta olduğu hücre aracılı reaksiyon oluşmakta ve diffüz/perivasküler lenfositik infiltratlar ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmada adaptif immün sistem aktive olmakta ve immünolojik hafıza oluşmaktadır (17). Metalik ve non-metalik implante materyallere karşı gelişen aşırı duyarlılıkların çoğu primer olarak antikör aracılı değil, T hücre aracılı- Tip IV gecikmiş tip immün yanıt olarak değerlendirilmektedir.

Pro-inflamatuvar sitokinler, komşu kemik dokuda osteoklast proliferasyonu ve osteoblast inhibisyonu yaparak lokal osteopeni, osteoliz ve protezde gevşemeye neden olmaktadır (18). Ayrıca olası diğer bir 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 (12).

İmplant Materyale Karşı Oluşan Klinik Reaksiyonlar

Metaller medikal amaçlı olarak birçok şekilde kullanılmaktadır. En sık karşımıza çıkan kullanım şekli ortopedik amaçlı protezlerdir. 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 biyouyumlulukları nedeniyle sık olarak tercih edilmektedir. Bunlar arasında nikel içeriği en fazla olan paslanmaz çeliktir. Ancak hemen tüm metal alaşımları çok az miktarda da olsa nikel içermektedir. Tablo-2'de sık kullanılan metalik implantların içerikleri belirtilmiştir (19).

Metalik bir implanta karşı aşırı duyarlılık gelişen hastalarda tipik olarak implant bölgesi üzerinde lokalize uzun süreli egzematöz dermatit ile karşılaşılır. Bunun dışında implant yerleştirilmesinin ardından başlayan ve geçmeyen ağrı, şişlik ve hareket sertliği diğer yakınmalardır. Lokalize kızarıklık ve sıcaklık artışı da görülebilir ancak post-operatif 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.

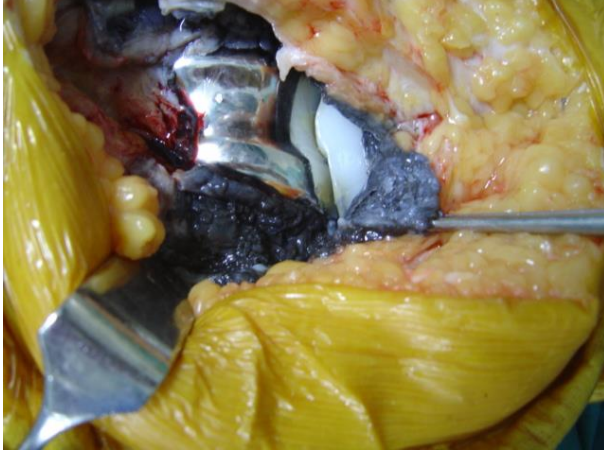
Tablo-2. Sık Kullanılan Ortopedik Metalik İmplantların İçerikleri.

| İmplant alaşımı | İçindeki metaller | % |
|--|---|---|
| 316L paslanmaz çelik (stainless steel) | Nikel, krom manganez molibden nitrojen, karbon, sülfür, silikon, fosfor, demir | 8.3-35 20 2 2-3 kalan |
| Kobalt-krom-molibden çelik (ASTM F75) | krom molibden nikel demir karbon silikon manganez tungsten, fosfor, sülfür, nitrojen, alüminyum, titanyum, bor, kobalt | 27-30 5-7 <0.5 <0.75 <0.35 <1 <1 kalan |
| Vitallium | kobalt krom molibden silikon, manganez, karbon, bor demir | 61 32 5.6 Kalan Yok |
| Titanyum | titanyum alüminyum vanadium nikel | 89.9 5.5-6.5 3.5-4.5 İz miktar |
| Nitinol | titanyum nikel | 55 45 |
| Oxinium | zirkonyum (oxidize) niobium nikel | 97.5 2.5 Yok |

Ortopedide eklem protezlerinde kullanılan metallere karşı hipersensitivite reaksiyonları ve buna bağlı protezin gevşemesi ilk olarak 1970-1980'li yıllarda tanımlanmıştır. Bu sorun, en fazla kalça eklemde kullanılan, her iki yüzeyin de metallerden oluştuğu, metal-metal sistem olarak adlandırılan hareketli eklem protezlerinde görülmektedir. Denilebilir ki, 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) yönelme 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 gelişimi 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 görülebilmektedir (Şekil-2). Ayrıca fazla miktarda ve birbiriyle etkileşim halindeki metalik komponentlerin kullanıldığı revizyon (protez değişimi) girişimlerinden sonra bu sorunla daha sık

karşılaşılmaktadır. 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.



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

Eklem protezi uygulanmış hastalarda metal duyarlılığı artmaktadır. Protezlerinde herhangi bir sorun olmayan, herhangi bir yakınması da olmayan bu hastalarda, protezi olmayanlara oranla üç kat daha sık ciltte metal duyarlılığı ile karşılaşılmaktadır. 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 gevsemeye 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 (20). 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 (21). Yine daha nadir olarak protez çevresi dokularda görülen ALVAL (akut lenfositik damar ilişkili lezyon) ve lokal psödötümör, patofizyolojileri tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, metale karşı gecikmiş tip reaksiyon olarak değerlendirilen klinik tablolarıdır. Bu iki klinik tablo da protez disfonksiyonu ve hatta protez başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir (19). Ortopedik imlantlardaki başarısızlık nedeni, alerjik kökenli olmaktan çok daha sık non-alerjik nedenlere bağlıdır. Bunlar arasında enfeksiyon, 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 da metal alerjisi sorunlarından ayırt edilmesinin oldukça güç olduğu ve metal alerjisine oranla çok daha sık olarak görülen bir komplikasyondur.

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 olmamaları; kırık kaynadıktan sonra da hemen tümüyle hareketsiz hale gelmeleri, böylece de metal aşınmasına yol açan en önemli faktörün ortadan kalkmış olmasıdır. Ancak bu implantların kullanımı ile de, eklem protezlerinde olduğu gibi, ancak daha düşük oranda ve kısa süreli metallere karşı cilt duyarlılığında artış görülebilmektedir.

İntravasküler cihazlara (stent, endovasküler cihazlar) bağlı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının özellikle stent stenozunda rol aldığı düşünülmektedir. Koroner stentler çoğunlukla paslanmaz çelikten üretilmekte olup, içeriğinde nikel ve krom bulunmaktadır; daha az oranda da krom, molibden ve kobalt içeren stentler kullanılmaktadır (22). Yapılan çalışmalarda stent stenozunda metal alerjisinin rolü sadece altın hipersensitivitesi olan hastalarda altın kaplı stentler için gösterilebilmiş, nikel için net veriler elde edilememiştir (23). Vasküler klemler, anastomoz agrafları ve diğer klipsler de paslanmaz çelik, kobalt-krom gibi alerjen metalle içermekte; yüksek risk grubu hastalarda titanyumdan üretilenleri tercih edilmektedir. Pacemaker/defibrilatör için literatürde toplam 30 vaka bildirimi mevcut olup; çoğunlukla lokal alerjik kontakt dermatit bildirilmiştir. Enfeksiyon daha sık görülmekte olup, alerjik reaksiyon ile enfeksiyon birlikteliğinde alerjik olay gözden kaçabilmektedir. Bu hastalarda jeneralize dermatit veya materyalden uzak bölgelerde dermatit beklenmemektedir (24).

Jinekolojide özellikle kontraseptif araçlarda metaller kullanılmaktadır. Rahim içi araç kullanımı ile ortaya çıkan üç adet sistemik alerjik dermatit vakası bildirimi olup, materyalin çıkarılmasından sonra dermatitin gerilediği bildirilmiştir (18). Bakır ve/veya nikel hipersensitivitesi olanlarda bakır kaplı stentler az miktarda nikelde içerdiğinden kontrendike kabul edilmektedir (25,26).

Ameliyat yarasının kapatılmasında kullanılan cilt agrafları da ağırlıklı olarak paslanmaz çelikten imal edilmektedir. Bu materyallerin kullanımıyla nadiren nikel karşı reaksiyonlar gelişmekte olup, yara iyileşmesini geciktirebileceği düşünülmektedir.

Yine dental işlemlerde kullanılan materyallerin çoğu metal içerikli olup, metal hipersensitivitesi açısından hastaların işlem öncesi sorgulanması önemlidir. Nikel, kobalt, krom, molibden en sık kullanılan metaller olup,

ayrıca diş işlemleri sırasında kullanılan yapıştırıcı materyallere ve anesteziyelere karşı da hipersensitivite görülebilmektedir. Bu yüzden öyküde metal duyarlılığı bulunan hastalarda dental yama testi serileri sık kullanılmaktadır. Genellikle dental materyallere karşı lokal reaksiyonlar bildirilmiştir (12,27).

METAL HİPERSENSİTİVİTESİNDE TANI

1. Görüntüleme

Metalik implantlara karşı gelişen hipersensitivite reaksiyonlarının hiçbir görüntüleme yöntemi ile (röntgen, bilgisayarlı tomografi, MRG, sintigrafi...) ortaya konabilen özgün bir bulgusu yoktur. Ancak ayırıcı tanıda, eğer varsa, diğer sorunları dışlamak için işe yarayabilir. MRG ile elde edilen görüntü kalitesinin metalik implant olan bölgelerde bozulduğunu da akılda tutmak gerekir. ALVAL ve psödötümör gibi yumuşak doku ağırlıklı lezyonların değerlendirilmesinde metal artefakt baskılamalı MRG ya da ultrasondan yararlanılabilir.

2. Laboratuvar bulguları

Metal hipersensitivitesi varlığında serumdaki inflamasyon belirteçleri normal ya da hafif yükselmiş olabilir. Laboratuvar testlerinin asıl amacı enfeksiyon varlığını dışlamaktır. Serum metal iyon düzeyi ölçümü pahalı ve pratik olmayan bir tanı yöntemidir. Her türlü metalik implant kullanımı sonrası bu düzeylerde artış görülebilir. Ancak protez sorunlu hale gelmiş ise o zaman bu artış çok daha yüksek olabilmektedir. Eklem sıvısının ponksiyonu yine enfeksiyonu dışlamak için işe yaramakta; metal hipersensitivitesine ilişkin özgün ve güvenilir bulgular vermemektedir.

3. Alerji testleri: Ne zaman, hangi test?

Metal hipersensitivitesinin tanısı iki dönemde önem taşımaktadır. İlki; bir metalik implant yerleştirilecek kişide bu işlem öncesinde var olan ve ileride sorun oluşturabilecek metal duyarlılığının belirlenmesi; diğeri de metalik implant yerleştirildikten sonra ona karşı gelişen duyarlılık ve alerji reaksiyonlarının belirlenmesidir.

Eğer öyküde metal hipersensitivitesini düşündüren bulgu varsa, metalik implant uygulaması öncesinde test yapılması önerilmektedir. Hastanın sorgulaması önem taşımakta olup, hastaya 'metal alerjiniz var mı?' 'daha önce metale bağlı gelişen cilt reaksiyonunuz oldu mu?' şeklinde sorular sorulmalıdır. Şikayeti olduğunu belirten hastalar sıklıkla küpe, kolye, kemer veya saat gibi aksesuarlar ile temas ettiklerinde temas alanında deri bulguları olduğunu belirtmektedir. Bu olgularda alerjiye neden olan madde nikel olmakla birlikte ayrıca kobalt, palladium, berilyum ve krom bu tür eşyaların yapısında bulunmaktadır. Alerjik kontak dermatit semptomları tipik olarak kutanöz erüpsiyon, dermatit, kaşıntı, egzamatöz raş, ödem ve ürtiker şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Kontak dermatitten farklı olarak implante metale karşı

gelişen reaksiyonlar ise daha genel ve spesifik bir nedene bağlanması zor şekilde karşımıza çıkmaktadır. Örneğin açıklanamayan cilt lezyonları bu hastaların doktora en sık başvuru nedenidir (28). Bu yüzden hastaları sorgularken kişisel alerji öyküsünün bilinmesi çok önemlidir.

Yapılan birçok çalışmada öyküsünde metal hipersensitivitesini düşündürecek bulgusu olmayan hastalara operasyon öncesi test yapılmasının maliyet-etkin açısından yararlı olmadığı belirtilmektedir (29,30). Preoperatif deri testlerinin metal alerjisi yönünden yaralı olduğu bildirildiği halde, alerjen metalik komponentlerin kullanıldığı 18 hastadan hiçbirinde dermatolojik ya da eklemle ilişkili semptomla karşılaşılması (29). Diğer taraftan kişisel alerji öyküsü ve pozitif yama testi ile periprostetik hipersensitivite reaksiyonu arasında bağlantı varlığı yapılan çalışmalarda net olarak ortaya konamamıştır (21). Hipersensitivite reaksiyonunda tanı amaçlı yapılabilecek değerlendirme ve testler Tablo-3'de özetlenmiştir (17).

Bu tanımlanan testlerden günümüzde daha geniş kullanım alanına sahip olarak iki test öne çıkmaktadır. Birincisi gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu ortaya koymaya yönelik uygulanan ve bugün için altın standart kabul edilen yama testidir. Alerjik reaksiyonlar metale karşı oluşabileceği gibi operasyonda kullanılan diğer yapıştırıcılar ve dikiş materyalleri gibi diğer malzemelere karşı da gelişebildiğinden test yaparken bu bilgi göz önünde bulundurulmalıdır. Test materyali sırta yapıştırılıp 48 saat yapışık olarak kalmakta, çıkarıldıktan 15 dakika sonra ve bundan 24 saat sonra değerlendirme yapılmaktadır. Buna ek olarak beşinci/altıncı, 11. ve 14. gün gibi geç okumalar da önerilmektedir. Testin kolay uygulanabilirliği, tekrarlanabilirliği ve kısa sürede sonuç vermesi avantajlarıdır. Ancak testin doğruluğu, yüksek oranda değerlendiren kişiye göre değişebileceği için ve ayrıca sonucun kontaminasyon olup olmaması, test edilen cilt bölgesi, çevresel faktörler ve benzeri pek çok başka faktöre göre değişkenlik gösterebileceği için ortopedi literatürlerinde eleştirilmektedir. Ayrıca metallere karşı derinin ve derin dokuların duyarlılıklarının ve reaksiyonlarının farklılık göstermesi, kullanımdaki güvenilirliklerini şüpheli kılmaktadır. Bravo ve ark. (31) güncel bir çalışmada diz eklem protezi uygulaması öncesinde deri yama testi ile metallere karşı duyarlılık saptanan hastalarda hipoaerjen değil standart protez kullanılmıştır. Postop dönemde yama testi negatif bulunup standart protez kullanılan hastalarla bu hasta grubu arasında komplikasyon, revizyon ve reoperasyon yönünden bir fark olmadığı gösterilmiştir. Yazarlar tarafından bu testin postop sonucu kestirmek ve implant tipini seçmek bakımından pratik bir değerinin olmadığı ve tavsiye edilemeyeceği öne sürülmüştür.

Tablo-3. Hipersensitivite Reaksiyonunu Göstermede Kullanılabilecek Tanı Testi 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: İrritasyon mu gerçek reaksiyon mu? - değişik zamanlarda okumalar ile değişik sonuçlar verebilir - duyarlanmaya yol açabilir. - periprostetik dokudaki sorumlu antijenin dermal dokuda değişik haptetik potansiyeli olabilir |
| Metal alaşım kullanılan yama testi | Metallik 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 haptetik potansiyeli olabilir |
| Histoloji | Gerçek periprostetik reaksiyonun gösterilmesi | -invaziv -bakan kişiye göre sonuç değişebilir-subjektif -zaman alıcı -değişik skorlama sistemleri kullanılabilir.. |
| <i>In vitro</i> | | |
| Lenfosit transformasyon testi (LTT) | Aktive lenfositlerin proliferasyonunun uyarılması | -sınırlı sayıda alerjen test edilebilir -sınırlı merkezde kullanım -hızlı transport gerekli |
| Memory lenfosit immünoestimülasyon testi (MELISA) | Lenfositlerin uyarılma indeksinin belirlenmesi | -sınırlı kanıt |
| Lökosit migrasyon inhibisyon testi (LIF) | Karışık popülasyonda olan lökositlerin migrasyon aktivitesinin belirlenmesi | -tip 4 reaksiyonu göstermede düşük sensitivite -tipik antijenlerin kullanılması yetersiz kalmakta |
| Lenfosit aktivasyon testi (LAT) | CD69 antijeni ekspresyonunun saptanması | -sınırlı kanıt |

Yama testinin işlem öncesi ve sonrası kullanımı, gerekliliği ve tanıya katkısı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kırk dört hastalık retrospektif bir çalışmada, 22 hastaya preoperatif, 22 hastaya da post operatif yama testi uygulanmıştır. Pre-op test yapılan hastaların hepsinde kişisel metal alerjisi öyküsü varken, operasyon sonrası açıklanamayan cilt erüpsiyonları, kronik ağrı, şişlik, implant başarısızlığı olan hastalarda post-op teste başvurulmuştur. Hastalara standart serinin yanı sıra metal serisi ve protez serileri de uygulanmıştır. Preoperatif test yapılan 22 hastanın 19'unda test yapılan metallere en az birine karşı pozitif sonuç (nikel:12, kobalt: 7, palladium 4, berilyum 3, krom 2) saptanmış, 5 hastada planlanan implant içeriğine karşı pozitiflik saptanması üzerine bu hastaların 4'ünde planlanan materyal değiştirilerek duyarlılık saptanmayan materyaller kullanılmış; 390 gün izlemde herhangi bir komplikasyona rastlanmamıştır. Post-op test yapılan hastaların ise hiçbirinde protez içeriğindeki materyale karşı duyarlılık saptanmamış; ancak yine de bu Cilt 58 Sayı 1, Mart 2019 / Volume 58 Issue 1, March 2019

hastaların 6'sının implantı değişik nedenlerle değiştirilmiştir. Yorum olarak; post-op değerlendirmede implant materyaline karşı hiçbir hasta pozitif olmadığından etkisinin net olmadığı ancak izlem süresinin daha uzun olması ile daha farklı sonuçlar elde edilebileceği belirtilmiştir (32).

Yapılan başka bir retrospektif çalışmada 72 hasta, pre-op ve post-op test yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Klinik öyküde metal alerjisi olup pre-op test yapılan 31 hastanın 21'inde (%68) en az bir maddeye karşı pozitiflik saptanmış (15 hastada birden fazla) ve bu hastalara uygulanan implantlar pozitiflik veren maddeyi içermeyecek şekilde seçilmiştir. Post-op yakınıması 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 6'sının yakınımaları revizyon operasyonu yapıldıktan sonra gerilemiştir. Revizyon yapılmayan 4 hastada ise yapılan en son kontrolde halen yakınımalarının devam ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuç kısmında, pre-op öyküsünde metal alerjisi olanlara mutlaka yama testi yapılması önerilirken; post-op dönemde ilişkili olabilecek yakınıma varlığında test yapılması düşünülmeli, testte pozitiflik saptanırsa uygun implantlarla revizyon yapılması önerilmektedir (33).

Post operatif dönemde yakınıması olan hastalarda yama testi yaparken akılda tutulması gereken bir diğer olasılık; implant içeriğinde olan metal dışı maddelere karşı da reaksiyon gelişebileceğidir. Bu konuda beş hastayı içeren bir yayında; pre operatif metal alerjisi olmayıp, post operatif dönemde tekrarlayan dermatit, kronik ağrı, şişlik yakınımaları gelişen hastaların tümüne Avrupa standart serisi, genişletilmiş metal serisi ve kemikçimento serisi ile yama testi uygulanmıştır. İmplant materyalinde yapıştırıcı madde olarak kullanılan benzoyl peroksit karşı pozitif sonuç elde edilmiştir. Bir hastada mekanik sebeplerden dolayı implant çıkarılıp artrodez yapılırken 3 hastanın implantı çıkarılıp yerine yapıştırıcı içermeyen bir implant yerleştirilmiştir. Bu 4 hastanın yakınımaları tamamen gerilerken, önerilmesine rağmen revizyon yapılmayan son hastanın yakınımalarının devam etmekte olduğu belirtilmiştir (16). Benzoyl peroksit genellikle diş protezlerinde yoğun olarak kullanılmaktadır ve bu maddeye bağlı lokal reaksiyonlar sık rastlanmaktadır (34). Çok iritan bir madde olduğu için testte yalancı pozitiflik açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Toplumda pozitiflik oranı %1 civarındadır. Akne tedavisinde kullanılan kremlerde de bulunduğu için genç kadınlarda bu maddeye karşı duyarlanma oranı daha fazladır (35,36). İmplantta bağlı yakınımalarda diğer nedenlere göre (enfeksiyon, gevşeme, metal alerjisi, mekanik sorunlar) daha az görülse de açıklanamayan durumlarda akılda tutulması gerekmektedir.

Tanı amaçlı kullanılacak bir diğer test, lenfosit transformasyon testidir(LTT). Bu test teknik olarak uygulaması zor ve pahalıdır. İn-vitro olarak uygulanan teknikte periferik kandaki lenfositlerin potansiyel alerjenle 7 gün boyunca enkübasyonunun ardından proliferasyonları ölçülmektedir. Alerjenlerle tek tek muamele yapılması gerektiğinden kısıtlı sayıda alerjen ile test yapılabilmektedir. Ancak karışık vakalarda, tanıdan emin olunması gereken durumlarda ve potansiyel alerjinin doğrulanmasının zorunlu olduğu durumlarda yama testine ek olarak uygulanması önerilmektedir (37,38). Ortopedi literatüründe LTT'nin periprostetik ortam koşullarını daha iyi oluşturduğu ve yama testine oranla daha güvenilir olduğu öne sürülmekle birlikte; bu konuda yeterli kanıtlar henüz mevcut değildir. Günümüzde kullanılan hiçbir test, metal implantlara karşı hipersensitiviteyi göstermek bakımından yaygın kabul görmemektedir. Tablo-4'de yama testi ve lenfosit transformasyon testinin avantaj-dezavantajları gösterilmiştir.

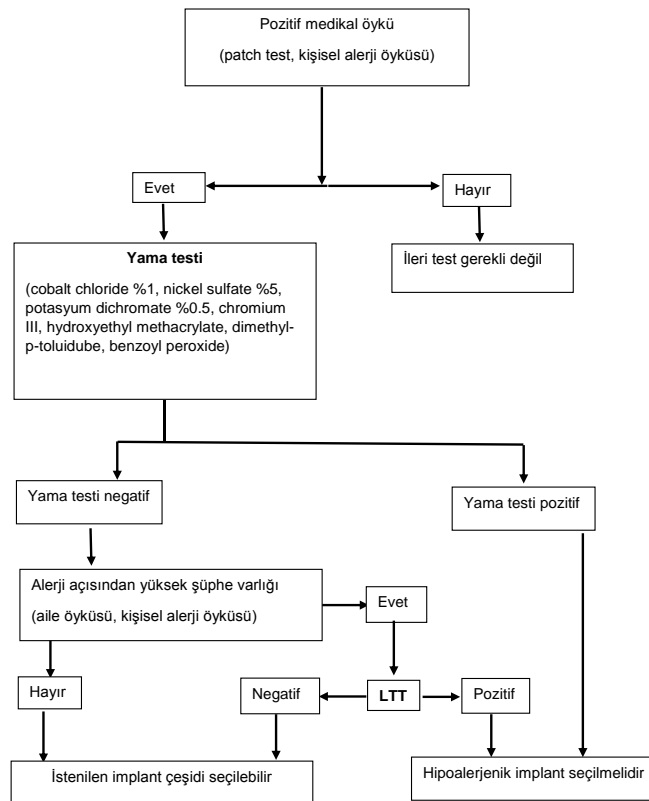
4. Histopatoloji

İntraoperatif biyopsi ve histopatolojik inceleme implant ilişkili hipersensitivite reaksiyonunu göstermede kullanılacak en değerli testtir. Periprostetik

membranlarda lenfositik infiltrasyonun gösterilmesi tanı için anlamlıdır. Bu yüzden son zamanlarda bazı cerrahlar metal alerjisi düşünülen eklem protez hastalarında revizyondan önce artroskopik olarak doku örnekleme yapılması ve eğer histopatolojik inceleme gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile uyumlu ise revizyon operasyonu yapılması yönünde görüş bildirmektedirler. Algoritma-1' de total eklem artroplastisi yapılacak hastalar için tanı ve tedavi algoritması bulunmaktadır.

Tablo-4. Patch Test ve Lenfosit Transformasyon Testinin Avantaj-Dezavantajları.

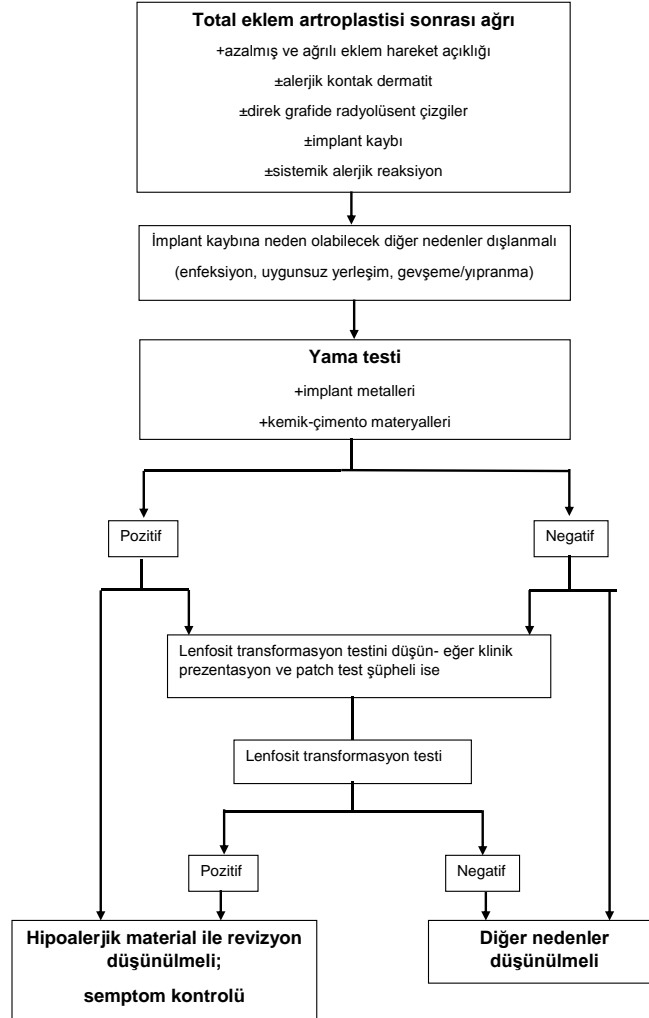
| | Avantajları | Dezavantajları |
|--------------------------------------|---|---|
| YAMA TESTİ | -in vivo -kolay uygulama | -yalancı pozitiflik riski-irritasyon -yalancı negatiflik riski -çapraz reaksiyon ihtimali |
| LENFOSİT TRANSFORMASYON TESTİ | -yakınması olan ancak yama testi negatif olanlarda faydalı - doğrulama amaçlı kullanım | -pahalı -uygulaması teknik olarak zor -daha az madde test edilebilir |



Algoritma-1. Total eklem artroplastisi yapılacak hastalarda metal alerjisi yönünden tanı ve tedavi algoritması.LTT: Lenfosit transformasyon testi. (Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in total knee replacement. Does It Exist? Review article. HSS J 2017;13(1):12-19'dan uyarlanmıştır.)

Metalik İmplant Karşı Hipersensitivite Reaksiyonu Tedavisi

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. Algoritma-2'de metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma özetlenmiştir (20).



Algoritma-2. Metalik implant ile total eklem artroplastisi sonrası klinik semptom varlığında izlenecek algoritma. (Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in total knee replacement. Does it exist? Review article. HSS J 2017;13(1):12-19'dan uyarlanmıştır.)

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 4 hipersensitivite reaksiyonunda desensitizasyon gibi yöntemler de uygun olmamaktadır. Antienflamatuar 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 hipoallerjenik komponentlerle revizyon (protezin değişimi) yapılması gerekebilir. Bu amaçla kullanılacak materyeller iki tiptir. Ya hiç metal içermeksizin tümüyle biyolojik olarak inaktif olan seramikten üretilmiş komponentler kullanılabilir; ya da alerjen olabilen metalik kısımlar vücut dokuları ve sıvıları ile temas etmeyecek şekilde alerjen olmayan materyellerle (nitrojen iyon implantasyonu, elmas benzeri karbon vs) kaplama yapılarak kullanılır. Bir diğer alternatif ise; metaller arasında nispeten biyoyumurluluğu yüksek ve reaksiyonlara yol açma riski düşük olduğu bilinen titanyumdan üretilmiş komponentlerin kullanılmasıdır.

Sonuç

Metalik implant uygulanacak hastaların preoperatif değerlendirmesi sırasında hangilerinde metale karşı hipersensitivite reaksiyonu gelişeceğini önceden belirleyen bir test yöntemi yoktur. Hastanın sorgulamasında hikayesinde metal alerjisi olanlara preoperatif yama testi yapılması önerilmektedir. Öyküde özellik yok ise, pre-op test yapılması maliyet-etkin

bulunmamaktadır. Duyarlılık saptanan materyallerin implant içeriğinde olmamasına dikkat edilmelidir. Post operatif dönemde metal alerjisini düşündürecek yakınma varlığında test yapılması düşünülmeli; implant içeriğindeki metallerden herhangi birine karşı inatçı semptomatik duyarlılık saptanması halinde alerjen olmayan materyellerle revizyon önerilmelidir.



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.

Kaynaklar

1. Zug KA, Warshaw EM, Fowler JF Jr, et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006 [published correction appears in *Dermatitis*. 2009;20(5):300]. *Dermatitis*. 2009;20(3):149-160
2. Thyssen J P, Linneberg A, Menné T, Nielsen N H, Johansen J D. Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Br J Dermatol* 2009; 161: 1124–1129
3. Aquino M, Mucci T. Systemic contact dermatitis and allergy to biomedical devices. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 518-27
4. Merritt K, Rodrigo JJ. Immune response to synthetic materials: sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clin Orthop Relat Res*. 1996;326(326): 71-79
5. Niki Y, Matsumoto H, Otani T et al. Screening for symptomatic metal sensitivity: a prospective study of 92 patients undergoing total knee arthroplasty. *Biomaterials* 2006; 26: 1019–1026.
6. Thyssen J P, Johansen J D, Menné T, Lidén C, Bruze M, White I R. Hypersensitivity reactions from metallic implants: a future challenge that needs to be addressed. *Br J Dermatol* 2010; 162: 235–236
7. Roberts TT, Haines CM, Uhl RL. Allergic or Hypersensitivity Reactions to Orthopaedic Implants. *J Am Acad Orthop Surg*. 2017 Oct;25(10):693-702.
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: 417–421.
9. Dorr L D, 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
10. Urban R M, Jacobs J J, Tomlinson M J, Gavrilovic 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: 457–47
11. Halwani D O, Anderson P G, Lemons J E, Jordan WD, Anayiotos A S, Brott B C. In-vivo corrosion and local release of metallic ions from vascular stents into surrounding tissue. *J Invasive Cardiol* 2010; 22: 528–535
12. Schalock P, Menné T et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants- diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2011; 66:4-19
13. 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; 91: 1252–1262
14. Hallab N J, Caicedo M, Finnegan A, Jacobs J J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg* 2008; 3: 6.
15. 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 peri-implantar tissue. *Allergy* 2000; 55: 969–972
16. Bircher A, Niklaus F, Friederich, Walter Seelig, Kathrin Scherer. Allergic complications from orthopaedic joint implants: the role of delayed hypersensitivity to benzoyl peroxide in bone cement. *Contact Dermatitis*. 2012 Jan;66(1):20-6
17. Lohmann CH, Hameister R, Singh G. Allergies in orthopaedic and trauma surgery. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2017 Feb;103(1S):S75-S81.
18. Cadosch D, Gautschi O P, Chan E, Simmen H P, Filgueira L. Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts. *J Biomed Mater Res A* 2010; 92: 475–483
19. Basko-Piluska J L, Thyssen J P, Schalock P C. Cutaneous and systemic hypersensitivity reactions to metallic implants – an update. *Dermatitis* 2011; 22: 65–79
20. Hallab N J, Jacobs J J. Biologic effects of implant debris. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67: 182–188
21. Faschingbauer M, Renner L, Boettner F. Allergy in Total Knee Replacement. Does It Exist?: Review Article. *HSS J*. 2017 Feb;13(1):12-19
22. Köster R, Vielief D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis. *Lancet* 2000; 356:1895
23. Thyssen J P, Engkilde Menné K, Johansen T, Hansen J D, Gislason P R. G H No association between metal allergy and cardiac in-stent restenosis in patients with dermatitis – results from a linkage study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 138–141
24. D'ery J P, Gilbert M, O'Hara G et al. Pacemaker contact sensitivity: case report and review of the literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 863–865
25. Paragard. Product description. Available at: <http://www.paragard.com/hcp/aboutparagard/product-description> (last accessed 3 December 2010)
26. Essure. Instructions for use. Available at: http://www.essuremd.com/portals/essuremd/PDFs/TopDownloads/L3002%2009_09_09%20smaller.pdf (last accessed 28 January 2011)
27. Julander A, Hindsén M, Skare L, Lidén C. Cobalt-containing alloys and their ability to release cobalt and cause dermatitis. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 165–170
28. 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 Sep;42(9):737-746.
29. Carlsson A, Möller H. Implantation of orthopaedic devices in patients with metal allergy. *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 62–66.
30. Bruze M. Thoughts on implants and contact allergy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1042–1044
31. 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.
32. Kurtis B. Reed, MD; Mark D. P. Davis, MD et al. Retrospective Evaluation of Patch Testing Before or After Metal Device Implantation. *Arch Dermatol*. 2008;144(8):999-1007
33. Natasha Atanaskova Mesinkovska, MD, PhD; Alejandra Tellez et al. The Effect of Patch Testing on Surgical Practices and Outcomes in Orthopedic Patients With Metal Implants. *Arch Dermatol*. 2012;148(6):687-693
34. Dejobert Y, Piette F, Thomas P. Contact dermatitis from benzoyl peroxide in dental prostheses. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 177–178
35. Geier J, Lessmann H, Becker D, Thomas P. Allergologische Diagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit: Hinweise für die Praxis. *Hautarzt* 2008; 59: 594–597
36. Ockenfels H-M, 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: 209–216

37. Muller K E, Valentine-Thon E. Hypersensitivity to titanium: clinical and laboratory evidence. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27: 311–313.
38. Hallab N J, Epstein R, McAllister K, Jacobs J J. 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; 92: 667–682