

ALGORYTM POSTĘPOWANIA DIAGNOSTYCZNO-PROGNOSTYCZNEGO U PACJENTÓW PO ENDOPROTEZOPLASTYCE STAWU BIODROWEGO

Człowiek i Zdrowie Nr 1 (V) 2011, s. 105-108

Maria Koziół-Montewka, Dagmara Strzelec-Nowak, Justyna Niedźwiadek

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Streszczenie: Zabieg operacyjny wszczepienia endoprotezy uwalnia pacjenta od bólu przywracając możliwość normalnego lub prawie normalnego funkcjonowania stawu biodrowego. Istotnym ograniczeniem jest żywotność protezy, która zależy nie tylko od rodzaju materiału i typu implantu, ale także od zabiegu operacyjnego w tym techniki operacyjnej oraz stanu zdrowia pacjenta. Konsekwencją naturalnego zużycia materiałów protezy lub infekcji w jej obrębie może być całkowite obluzowanie, które przebiega na drodze aseptycznej lub septycznej co wymaga przeprowadzenia operacji rewizyjnej. Na podstawie wiedzy o procesach toczących się w obrębie sztucznego stawu biodrowego, w tym znajomości markerów zapalnych mikrobiologii we współpracy z klinicystami mają możliwość zróżnicowania typu obluzowania i wdrożenia działań leczniczych, tak aby uchronić pacjenta przed wszelkimi niedogodnościami utrudniającymi normalne funkcjonowanie.

Słowa kluczowe: endoprotezoplastyka, zakażenie implantu, osteoliza, obluzowanie septyczne, obluzowanie aseptyczne

Wstęp

Endoprotezoplastyka uważana jest za jedno z największych osiągnięć medycyny ubiegłego stulecia jako metoda leczenia operacyjnego stawu biodrowego a ustawiczne badania zmierzają do eliminacji powikłań i stworzenia warunków do jak najdłuższego przeżycia przeszczepu, dając wielu chorym możliwość życia bez bólu i cierpienia.

Naturalny staw biodrowy na skutek urazu, procesów starzenia, procesów zużycia czy postępującej choroby zwyrodnieniowej przestaje poprawnie funkcjonować. Charakterystycznym objawem zniszczenia chrząstki oraz powierzchni stawowych jest ból ograniczający ruchliwość stawu. Badania radiologiczne i kliniczne potwierdzające postępujące niszczenie elementów stawowych są wskazaniem do przeprowadzenia zabiegu endoprotezoplastyki. Zabieg ten choć przywraca sprawność pacjentowi poprzez poprawę jakości życia nie stanowi stuprocentowej gwarancji dożywotniego wyeliminowania problemu ograniczonej ruchliwości. Związane jest to z okołoprotezowymi powikłaniami pooperacyjnymi wśród których dominują obluzowanie implantu na drodze aseptycznej oraz septycznej. Typowym objawem jest ponowny ból utrudniający ruchliwość stawu. W ostatnich latach nastąpił wzrost jakości biomateriałów z których wykonane są endoprotezy oraz rozwój nowych technik operacyjnych co ma na celu wydłużenie żywotności sztucznego stawu. Zmianom uległy rodzaje materiałów z których wykonana jest proteza, jej kształt oraz sposób zamocowania elementów implantu. Mimo to problem obluzowania nadal dotyczy dużej grupy pacjentów zmuszając ortopedów do przeprowadzenia operacji rewizyjnej (Płomiński, Kwiatkowski 2007).

Infekcja okołoprotezowa

Według ogólnosięwiatowych danych piśmienniczych z roku na rok zwiększa się grupa pacjentów po endoprotezoplastyce stawu biodrowego u których stwierdzono septyczne podłoże obluzowania wszczepu. W literaturze najczęściej mówi się o występowaniu ok. 3% zakażeń protez stawowych (PJI, prosthetic joint infection) u pacjentów po pierwotnej alloplastyce stawu biodrowego oraz 2-15% sięgających nawet 40% przypadków PJI u pacjentów poddanych operacji rewizyjnej z całkowitą lub częściową wymianą elementów protezy (Niedźwiadek i wsp. 2011; Blacha i wsp. 2011; Trampuz, Zimmerli 2005). Obecność w obrębie implantu drobnoustrojów pobudza układ odpornościowy do przeciwdziałania intruzom, a wyzwolone reakcje z jednej strony prowadzą do ograniczenia infekcji ale równocześnie prowadzą w konsekwencji do destabilizacji sztucznego stawu a więc konieczności przeprowadzenia rewizji. Ze względu na czas jaki upłynął od implantacji do klinicznie stwierdzonego zakażenia w obrębie protezy możemy wyróżnić:

- zakażenia wczesne – 1- 3 miesiące od implantacji. Związane są bezpośrednio z zabiegiem operacyjnym

- zakażenia opóźnione – 3-24 miesiące od implantacji. Zakażenie może mieć miejsce podczas operacji ale objawy mają charakter opóźniony
- zakażenia późne – co najmniej 24 miesiące od implantacji. Związane z endogennym rozprzestrzenianiem się drobnoustrojów drogą krwi, z ogniska zapalnego do pierwotnie jałowego stawu biodrowego (Marczyński i wsp. 2009).

Kliniczne rozpoznanie infekcji w obrębie sztucznego stawu oparte jest na wywiadzie, wzroście OB, CRP, badaniu USG oraz ogólnych objawach septycznych. O septycznym charakterze obłuzowania świadczy także dodatni posiew mikrobiologiczny płynu stawowego, sonikatu lub wymazu z protezy, a także mięśni lub tkanek otaczających implant; poziom leukocytów oraz procentowy udział wśród nich granulocytów obojętnochłonnych mierzone w płynie stawowym a także pozytywny wynik analiz molekularnych z wykorzystaniem techniki PCR (Górecki, Marczyński 2008).

Czynnikami ryzyka wystąpienia PJI u pacjentów po protezoplastyce stawu biodrowego są m.in. choroby towarzyszące jak cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, otyłość, wcześniejsze zabiegi operacyjne czy stosowanie immunosupresji oraz czynniki bezpośrednio związane z zabiegiem operacyjnym – czas operacji, rodzaj protezy, stosowana antybiotykoterapia. (Ong i wsp. 2009, Blacha i wsp. 2011). Czynniki etiologiczne to najczęściej gronkowce - *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* ale też *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, zgrupowane w ochronnej strukturze jaką jest biofilm, często odporne i wielooporne na antybiotyki. W przypadku septycznego obłuzowania implantu stawu biodrowego pierwszym wskaźnikiem są zmiany w płynie stawowym. Pobierany jest on śródoperacyjnie podczas zabiegu pierwotnego lub rewizji, do jałowych probówek i kierowany na badania morfologiczne, immunologiczne, bakteriologiczne oraz molekularne. W analizie fizjologicznej płyn staje się mętny, nieprzezroczysty, ropny, nie zmienia on właściwości po odwirowaniu próbki. W preparacie bezpośrednim widoczna jest dominacja leukocytów nad pozostałymi elementami morfotycznymi oraz obecność bakterii (Zimmermann, 1996). Analiza cytologiczna płynu w obrębie ogólnej liczby krwinek białych oraz procentowego rozkładu wśród nich granulocytów obojętnochłonnych przekracza punkty odcięcia wynoszące kolejno $>1,7 \times 10^9$ kom/l i 65% neutrofilii (Trampuz i wsp. 2004). Mikroskopowa analiza płynu jest pierwszym badaniem pozwalającym na szybką wstępną identyfikację typu obłuzowania, dającą wyniki w ciągu paru minut od dostarczenia materiału do laboratorium. Potwierdzeniem jest wynik hodowli bakteriologicznej na konwencjonalnych podłożach mikrobiologicznych, prowadzonej zarówno dla bakterii tlenowych, beztlenowych jak i dla grzybów. Materiałem do hodowli może być płyn stawowy, tkanki i mięśnie otaczające protezę oraz sonikat uzyskany podczas sonifikacji elementów sztucznego stawu pobieranych podczas operacji. Za dodatni wynik hodowli uznaje się co najmniej 5 CFU tego samego gatunku drobnoustroju rosnących na danej pożywkę mikrobiologicznej oraz wzrost tego samego gatunku drobnoustroju w sonikacie i materiale tkankowym lub płynie stawowym. Hodowla bakteriologiczna dająca wynik pozytywny uzupełniana jest o analizę lekowrażliwości wyizolowanego mikroorganizmu. Uzyskane dane laboratoryjne materiałów od pacjenta zestawiane są z wynikami ogólnoustrojowych biochemicznych markerów oznaczanych w krwi żyłnej takich jak OB, prokalcytonina, WBC, RBC, CRP (Trampuz, Zimmerli, 2005). Kolejne informacje o rodzaju drobnoustrojów może dostarczyć analiza molekularna materiałów (PCR oraz sekwencjonowanie). Jest to szczególnie przydatne gdy mamy do czynienia z biofilmem w którym wachlarz gatunków patogenów jest szeroki (Dempsey i wsp. 2007).

Obluzowanie aseptyczne

Wskazaniem obłuzowania aseptycznego protezy jest badanie rentgenowskie potwierdzające osteolizę okołopanewkową, ujemny wynik hodowli mikrobiologicznej oraz brak zmian o charakterze zapalnym np. przetoki w obrębie endoprotezy. Coraz częściej zwraca się jednak uwagę na fałszywie ujemne wyniki hodowli z materiałów pobranych od pacjentów z klinicznie potwierdzonym obłuzowaniem aseptycznym, a które mogą być związane z wewnątrzkomórkowym bytowaniem patogenów czy występowaniem małych wariantów kolonii (SCV). Stąd dokładne potwierdzenie podstaw i typu obłuzowania sprawia wiele trudności oraz wymaga nie tylko multidyscyplinarnej analizy pobranych materiałów ale też skonfrontowania wyników z historią choroby pacjenta (Nelson i wsp. 2005; Høgdall i wsp. 2010; Monsen i wsp. 2009).

Z obłuzowaniem jałowym mamy do czynienia najczęściej po kilku – kilkunastu latach od implantacji, jako wynik złuszczenia się cząstek materiału z którego wykonana jest proteza. Dochodzi do niego podczas codziennego „użytkowania” sztucznego stawu, na skutek tarcia między elementami protezy (głowa-panewka), co powoduje odrywanie się mikrocząstek tworzywa oraz cementu kostnego. Uwolnione ciała obce pobudzają układ immunologiczny, w szczególności makrofagi do fagocytozy oraz produkcji czynników zapalnych wpływających na aktywność komórek kościogubnych czyli osteoklastów. Zaburzenie równowagi między układem osteoklasty -

osteoblasty na niekorzyść komórek kościotworzenia jest bezpośrednią przyczyną zjawiska osteolizy prowadzącego do obluzowania protezy (Włodarski, 2005). W literaturze podaje się wartość 1×10^{10} złuszczonych cząstek/g tkanki jako punkt odcięcia charakterystyczny dla obluzowań jałowych endoprotezy (Ingham, Fisher, 2005).

Wśród wielu czynników zapalnych związanych z osteolizą prowadzącą do obluzowania na szczególną uwagę zasługuje układ RANK/RANKL/OPG. Działaniem docelowym układu jest zaburzenie równowagi między osteoklastami a osteoblastami co hamuje prawidłową przebudowę kości. RANK występuje na błonie komórkowej osteoklastów, jest to receptor aktywujący czynnik jądrowy κB , nadrodzina receptorów TNF. RANKL występuje na błonie komórkowej osteoblastów, jest ligandem wspomnianego czynnika jądrowego κB . Osteoprotegeryna (OPG) zwana jest często inhibitorem osteoklastogenezy, jest to rozpuszczalna cząsteczka receptorowa z rodziny TNF. Na proces osteolizy pośredni wpływ poprzez aktywację powyższych czynników mają m.in. hormony, glukokortykosteroidy oraz cytokiny - IL1, IL6, TNF α , IL17. Połączenie RANK-RANKL przy niedoborze osteoprotegeryny aktywuje osteoklasty uruchamiając osteoklastogenezę a więc zatrzymanie resorpcji kostnej. Konsekwencją jest obluzowanie endoprotezy. Zwiększona produkcja osteoprotegeryny blokuje połączenie RANK z RANKL zapobiegając osteoklastogenezie. Omawiane wskaźniki oznacza się miejscowo w płynie stawowym pobranym śródoperacyjnie oraz ogólnoustrojowo w surowicy krwi żyłnej pacjenta. Dane literaturowe podają wyższą wartość diagnostyczno-prognostyczną oznaczeń OPG i RANKL w płynie stawowym niż surowicy krwi, a także powiązanie wyższego stężenia osteoprotegeryny w płynie pacjentów z potwierdzonym obluzowaniem septycznym endoprotezy (Veigl i wsp. 2006, Granchi i wsp. 2006; Abu-Amer i wsp. 2007).

Innymi czynnikami zapalnymi związanymi z obluzowaniem implantów są markery zapalne: GM-CSF, IL6, IL8, TNF α , cytokiny przeciwzapalne IL10, TGF β , a także lizozym, mieloperoksydaza, składniki dopełniacza (Beraudi i wsp. 2009).

Podsumowanie

Obecność sztucznego stawu w organizmie i wiążące się z nim ryzyko obluzowania niesie ze sobą konieczność rozróżnienia typu obluzowania aby jak najwcześniej w przypadku gdy sklasyfikujemy je jako septyczne podjąć działania lecznicze. Podczas rozpoznania należy podjąć wielokierunkową diagnostykę, gdyż na podstawie jednego typu badania nie można postawić jednoznacznej diagnozy. Poznanie procesów toczących się w miejscu implantacji w przyszłości pozwoli na zastosowanie metod prewencyjnych w rozwoju niekorzystnych przemian, umożliwiając tym samym na wydłużenie żywotności implantu oraz bezbólowe życie pacjenta po endoprotezoplastyce stawu biodrowego.

Literatura:

1. Abu-Amer Y, Darwech I, Clohisy JC. (2007), *Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies*. Arthritis research and therapy 9,1, S6.
2. Beraudi A, Stea S, Cremonini S, Visentin M, Toni A. (2009), *Assesment of five interleukins in human synovial fluid as possible markers for aseptic loosening of hip arthroplasty*. Journal of artificial organs 33, 7, s. 538-543.
3. Blacha J, Bogacz A, Mazurkiewicz T. (2011), *Zakażenia okołoprotezowe w ortopedii*. Sepsis, 2,4, s. 191-195.
4. Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, Bagg J. (2007), *Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joint removed during revision arthroplasties by 16s rRNA gene dequencing and by microbiological culture*. Arthritis research and therapy 9, 3, R46.
5. Górecki A, Marczyński W. (2008), *Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia nieswoistych zakażeń kosci i stawów*. Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja 4,6, 10, s. 396-415.
6. Granchi D, Pellacani A, Spina M, Cenni E, Savarino LM, Baldini N, Giunti A. (2006), *Serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nu clear fator- κB ligand as markers of periprosthetic osteolysis*. Journal of bone and joint surgery 88,7, s. 1501-1509.
7. Høgdall D, Hvolris JJ, Christensen L. (2010), *Improved detection methods for infected hip joint prostheses*. APMIS 118, s. 815-823.
8. Ingham E, Fisher J. (2005), *The role of macrophages In osteolysis of Total joint replacement*. Biomaterials 26, s. 1271-1286.

9. Marczyński W, Białecki J, Rapała K, Lachowicz W, Warzocha A. (2009), *Przyczyny septycznego obluzowania protez stawów biodrowych*. Sepsis 3,2, s. 105-108.
10. Monsen T, Lövgre E, Widerström M, Wallinder L. (2009), *In vitro effect of ultrasound bacteria and suggested protocol for sonication and diagnosis of prosthetic infections*. Journal of clinical microbiology 47,8, s. 2496-2501.
11. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. (2005), *Is aseptic loosening truly aseptic?* Clinical orthopaedics and related research 437,s.25-30.
12. Niedźwiadek J, Bogut A, Kozioł-Montewka M, Strzelec-Nowak D, Ligęza J, Blacha J, Mazurkiewicz T. (2011), *Analiza mikrobiologicznych i zapalnych wskaźników u pacjentek poddanych rewizji protezy stawu biodrowego z powodu aseptycznego obluzowania*. Sepsis 4, 2, s. 215-225.
13. Ong K.L, Kurtz S.M, Lau E, Bozic K.J, Berry D.J, Parvizi J. (2009), *Prosthetic joint infection after total hip arthroplasty In the medicare population*. The journal of arthroplasty, 24, 6 suppl.1, s. 105-109.
14. Płomiński J, Kwiatkowski K. (2007), *Historia protezoplastyki stawu biodrowego*. Polski Merkuriusz Lekarski XXII, 128, 83, s. 83-85.
15. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R (2004), *Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of the prosthetic knee infection*. American journal of medicine 117,8, s. 556-562.
16. Trampuz A, Zimmerli W. (2005), *Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment*. Swiss medical weekly, s. 135-231.
17. Veigl D, Niederlová J, Kryštůfková O. (2006), *Periprosthetic osteolysis and its association with RANKL expression*. Physiological research 56, s. 455-462.
18. Włodarski J. (2005), *Stabilność endoprotez cementowych stawu biodrowego w świetle badań histopatologicznych, numerycznych i eksperymentalnych*. Bio-algorithms and med.-systems 1, ½, s. 197-204.

DIAGNOSTIC-PROGNOSTIC PROCEDURE ALGORITHM IN PATIENTS AFTER FEMORAL JOINT ENDOPROSTHETICS

Human and Health No. 1 (V), p. 109-112

Maria Koziół-Montewka, Dagmara Strzelec-Nowak, Justyna Niedźwiadek

Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin

Summary: Operative procedure of implanting endoprosthesis relieves the patient of pain by restoring the possibility of normal or almost normal functioning of the femoral joint. An important limitation is the life of the prosthesis which depends not only on the type of material and the type of an implant, but also on the operative procedure, including operating technique as well as the patient's health condition. The result of natural wear of the prosthesis materials or of infections within it may be total loosening which is aseptic or septic, which requires a revision surgery. On the basis of knowledge about processes taking place within an artificial femoral joint, including the knowledge of inflammatory markers, microbiologists in cooperation with clinicians have a possibility of differentiating the type of loosening and of treatment implementation, so as to protect the patient against any nuisance hindering normal functioning.

Keywords: endoprosthetics, implant infection, osteolysis, septic loosening, aseptic loosening

Introduction

Endoprosthetics is considered as one of the greatest achievements in medicine over the last century, as a method of surgical treatment of the femoral joint, and constant research aim at elimination of complications and creation of conditions for the longest possible durability of the transplant, giving many patients the possibility of life without pain and suffering.

Natural femoral joint, as a result of injuries, ageing processes, wear processes or progressing degenerative disease ceases to function correctly. A characteristic symptom of damaged cartilage and joint surfaces is pain limiting the joint's mobility. Radiological and clinical research confirming the progressing destruction of joint elements is an indication for an endoprosthetics procedure. This procedure, though it restores physical ability of the patient by improving the quality of life, it does not give a one hundred percent guarantee for lifelong elimination of the problem of limited mobility. It is associated with periprosthetic post-operative complications among which the dominant ones include aseptic and septic loosening of the implant. A typical symptom is renewed pain hindering the joint's mobility. In recent years there has been an improvement in the quality of biomaterials for endoprostheses as well as the development of new surgery techniques, which aims at extension of an artificial joint's durability. Changes have taken place as regards the types of materials that the prosthesis is made of, its shape and the manner of fitting the implant's elements. In spite of that, a large group of patients still suffers from the problem of loosening, forcing orthopaedists to carry out a revision surgery (Płomiński, Kwiatkowski 2007).

Periprosthetic infection

According to worldwide literary data, the group of patients after endoprosthetics of the femoral joint with diagnosed septic base of implant loosening increases every year. Literature most often refers to the occurrence of ca. 3% prosthetic joint infections (PJI) in patients after primary alloplasty of the femoral joint and 2-15% reaching even 40% of PJI cases in patients after revision surgery with the total or partial replacement of elements of the prosthesis (Niedźwiadek et al. 2011; Blacha et al. 2011; Trampuz, Zimmerli 2005). The presence of bacteria within the area of the implant stimulates the immunological system to neutralize the intruders, and the released reactions on the one hand lead to limitation of the infection but, at the same time, result in destabilization of the artificial joint, that is in the need to carry out the revision. Because of the time that has elapsed from implantation to the clinically observed infection within the prosthesis, we can distinguish:

- early infection – 1 - 3 months from implantation. They are directly related to the operative procedure

- delayed infection – 3 - 24 months from implantation. Infection may take place during the surgery but the symptoms are delayed
- late infection – at least 24 months from implantation. Related to endogenic spread of bacteria with blood, from inflammatory focus to the originally sterile femoral joint (Marczyński et al. 2009).

Clinical diagnosis of infection within the artificial joint is based on the medical history, increase in ESR, CRP, ultrasound examination and general septic symptoms. Septic nature of loosening is also confirmed by positive microbiological culture of articular liquid, sonicate or swab from the prosthesis as well as muscles or tissues surrounding the implant; the level of leucocytes and percentage share of neutrophilic granulocytes among them measured in articular fluid as well as a positive result of molecular analyses with the use of PCR technique (Górecki, Marczyński 2008).

PJI occurrence risk factors in patients after prosthesisplastics of the femoral joint include accompanying diseases such as diabetes, rheumatoid arthritis, obesity, earlier operative procedures or the application of immunosuppression as well as factors directly related to the operative procedure – time of surgery, type of prosthesis, applied antibiotic therapy. (Ong et al. 2009, Blacha et al. 2011). Etiological factors are mostly staphylococci - *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, but also *Propionibacterium*, *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, grouped in the protective structure which is biofilm, often resistant and multi-resistant to antibiotics. In the case of septic loosening of the femoral joint implant the first indicator are changes in articular fluid. It is collected on an intraoperative basis, during the primary or revision surgery, to sterile test tubes and sent for morphological, immunological, bacteriological and molecular testing. In the physiological analysis the fluid becomes turbid, opaque, purulent, it does not change properties after sample centrifugation. In the direct preparation there is visible domination of leucocytes over other morphotic elements and the presence of bacteria (Zimmermann, 1996). Cytological analysis of the fluid for the general number of white blood cells and percentage distribution of neutrophilic granulocytes among them exceeds cut-off points amounting to, subsequently, $>1.7 \times 10^9$ cells/l and 65% neutrophils (Trampuz et al. 2004). Microscopic analysis of the fluid is the first test enabling quick initial identification of the type of loosening, providing results within a few minutes from delivery of the material to the laboratory. The confirmation is the result of bacteriological culture on conventional microbiological bases, conducted both for aerobic bacteria, anaerobic bacteria and fungi. The material for culture may be the articular fluid, tissue and muscles surrounding the prosthesis as well as sonicate obtained during sonification of the artificial joint's elements collected during the surgery. A positive culture result is regarded at least 5 CFU of the same species of microorganism growing on a given microbiological medium and growth of the same species of microorganism in the sonicate and tissue material or articular fluid. Bacteriological culture giving a positive result is supplemented with the analysis of drug-sensitiveness of the isolated microorganism. The acquired laboratory data of materials from the patient are compared to the results of systemic biochemical markers marked in venous blood such as ESR, procalcitonin, WBC, RBC, CRP (Trampuz, Zimmerli, 2005). Subsequent information on the type microorganisms may be provided by the molecular analysis of materials (PCR and sequencing). This is particularly useful when we are dealing with biofilm in which the range of species of pathogens is wide (Dempsey et al. 2007).

Aseptic loosening

An indication of aseptic loosening of the prosthesis is an X-ray confirming pericavitary osteolysis, negative result of microbiological culture and the lack of inflammatory changes, e.g. a fistula within the endoprosthesis. More and more often attention is paid, however, to the falsely negative results of culture from materials taken from patients with clinically confirmed aseptic loosening, which can be associated with intracellular existence of pathogens or the occurrence of small colony variants (SCV). Therefore, precise confirmation of grounds and type of loosening is difficult and requires not only multi-disciplinary analysis of the collected materials, but also confrontation of results with the history of the patient's disease (Nelson et al. 2005; Høgdall et al. 2010; Monsen et al. 2009).

We are dealing with aseptic loosening most often after several – a dozen or so years from implantation, as a result of exfoliation of the particles of the material that the prosthesis is made of. It occurs during daily "use" of the artificial joint as a result of friction between elements of the prosthesis (head-cavity), which results in tearing of elementary particles of the material and osseous cement. The released foreign bodies stimulate the immunological system, in particular the macrophages, to phagocytosis and production of inflammatory factors affecting activity of osteoclastic cells, namely osteoclasts. Disturbance of balance between osteoclasts - osteoblasts system to the disadvantage of osteogenic cells is a direct cause of osteolysis leading to loosening of the prosthesis

(Włodarski, 2005). Literature provides the value of 1×10^{10} of exfoliated particles/g of tissue as the cut-off point typical of sterile loosening of the endoprosthesis (Ingham, Fisher, 2005).

Among many inflammatory factors related to osteolysis leading to loosening, special attention should be paid to RANK/RANKL/OPG system. The target action of the system is disturbance of balance between osteoclasts and osteoblasts, which impedes proper reconstruction of bones. RANK is present on cell membrane of osteoclasts, it is a receptor activating κB nuclear factor, TNF receptor superfamily. RANKL is present on cell membrane of osteoblasts, it is a ligand of the aforementioned κB nuclear factor. Osteoprotegerin (OPG) is often referred to as osteoclastogenesis inhibitor, it is a soluble receptor particle from TNF family. The process of osteolysis is indirectly affected through activation of the aforementioned factors by, among others, hormones, glucocorticosteroids and cytokines - IL1, IL6, TNF α , IL17. RANK-RANKL connection in the case of osteoprotegerin deficiency activates osteoclasts, activating osteoclastogenesis, that is stopping bone resorption. The consequence is loosening of the endoprosthesis. Increased production of osteoprotegerin blocks RANK-RANKL connection, preventing osteoclastogenesis. The discussed indicators are identified locally in articular fluid collected on an intraoperative and systemic basis in venous blood serum of a patient. Literature data provide higher diagnostic-prognostic value of OPG and RANKL markings in articular fluid than in the blood serum as well as connection of higher concentration of osteoprotegerin in the fluid of patients with confirmed septic loosening of the endoprosthesis (Veigl et al. 2006, Granchi et al. 2006; Abu-Amer et al. 2007).

Other inflammatory factors related to implants loosening are inflammatory markers: GM-CSF, IL6, IL8, TNF α , cytokines anti-inflammatory IL10, TGF β as well as lysozyme, myeloperoxidase, complement components (Beraudi et al. 2009).

Summary

The presence of the artificial joint in the body and the related risk of loosening indicates the need for distinguishing the type of loosening so as to undertake treatment as soon as possible in the event when it is classified as septic. Multi-directional diagnostics should be undertaken during examination since, on the basis of one the type of test it is impossible to make a clear diagnosis. Getting to know the processes occurring at the place of implantation in the future will allow to apply preventive methods in the development of unfavourable changes, thus enabling extension of the implant's life span and painless life of a patient after femoral joint endoprosthetics.

References:

1. Abu-Amer Y, Darwech I, Clohisy JC. (2007), *Aseptic loosening of total joint replacements: mechanisms underlying osteolysis and potential therapies*. Arthritis research and therapy 9,1, S6.
2. Beraudi A, Stea S, Cremonini S, Visentin M, Toni A. (2009), *Assesment of five interleukins in human synovial fluid as possible markers for aseptic loosening of hip arthroplasty*. Journal of artificial organs 33, 7, p. 538-543.
3. Blacha J, Bogacz A, Mazurkiewicz T. (2011), *Zakażenia okołoprotezowe w ortopedii*. Sepsis, 2,4, p. 191-195.
4. Dempsey KE, Riggio MP, Lennon A, Hannah VE, Ramage G, Allan D, Bagg J. (2007), *Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joint removed during revision arthroplasties by 16s rRNA gene dequencing and by microbiological culture*. Arthritis research and therapy 9, 3, R46.
5. Górecki A, Marczyński W. (2008), *Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia nieswoistych zakażeń kości i stawów*. Ortopedia, traumatologia, rehabilitacja 4,6, 10, p. 396-415.
6. Granchi D, Pellacani A, Spina M, Cenni E, Savarino LM, Baldini N, Giunti A. (2006), *Serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κB ligand as markers of periprosthetic osteolysis*. Journal of bone and joint surgery 88,7, p. 1501-1509.
7. Høgdall D, Hvolris JJ, Christensen L. (2010), *Improved detection methods for infected hip joint prostheses*. APMIS 118, p. 815-823.
8. Ingham E, Fisher J. (2005), *The role of macrophages In osteolysis of Total joint replacement*. Biomaterials 26, p. 1271-1286.
9. Marczyński W, Białycki J, Rapała K, Lachowicz W, Warzocha A. (2009), *Przyczyny septycznego obluzowania protez stawów biodrowych*. Sepsis 3,2, p. 105-108.
10. Monsen T, Lövgren E, Widerström M, Wallinder L. (2009), *In vitro effect of ultrasound bacteria and suggested protocol for sonication and diagnosis of prosthetic infections*. Journal of clinical microbiology 47,8, p. 2496-2501.

11. Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. (2005), *Is aseptic loosening truly aseptic?* Clinical orthopaedics and related research 437, p. 25-30.
12. Niedźwiadek J, Bogut A, Kozioł-Montewka M, Strzelec-Nowak D, Ligieża J, Blacha J, Mazurkiewicz T. (2011), *Analiza mikrobiologicznych i zapalnych wskaźników u pacjentek poddanych rewizji protezy stawu biodrowego z powodu aseptycznego obluzowania.* Sepsis 4, 2, p. 215-225.
13. Ong K.L, Kurtz S.M, Lau E, Bozic K.J, Berry D.J, Parvizi J. (2009), *Prosthetic joint infection after total hip arthroplasty In the medicare population.* The journal of arthroplasty, 24, 6 suppl.1, p. 105-109.
14. Płomiński J, Kwiatkowski K. (2007), *Historia protezoplastyki stawu biodrowego.* Polski Merkuriusz Lekarski XXII, 128, 83, p. 83-85.
15. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R (2004), *Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of the prosthetic knee infection.* American journal of medicine 117,8, p. 556-562.
16. Trampuz A, Zimmerli W. (2005), *Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment.* Swiss medical weekly, p. 135-231.
17. Veigl D, Niederlová J, Kryštůfková O. (2006), *Periprosthetic osteolysis and its association with RANKL expression.* Physiological research 56, p. 455-462.
18. Włodarski J. (2005), *Stabilność endoprotez cementowych stawu biodrowego w świetle badań histopatologicznych, numerycznych i eksperymentalnych.* Bio-algorithms and med.-systems 1, ½, p. 197-204.