



Charakterystyka zmian w profilu białek ostrej fazy we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce stawu biodrowego

Early Acute Phase Response Following Total Hip Replacement

Jacek Markuszewski^{1(A,B,C,D,E,F)}, Małgorzata Wierusz-Kozłowska^{1(A,B,C,D)},
Waldemar Woźniak^{1(B,C)}, Kinga Leśniewska^{2(B,C,D)}, Magdalena Sobieska^{3(C,D)}

¹ Klinika Ortopedii Ogólnej, Onkologicznej i Traumatologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

² Katedra Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

³ Klinika Fizykoterapii, Reumatologii i Rehabilitacji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

¹ Department of General Surgery, Orthopaedics and Traumatology, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

² Department of Biology and Environmental Protection, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

³ Department of Physical Therapy, Rheumatology and Rehabilitation, Karol Marcinkowski University of Medical Sciences, Poznań

STRESZCZENIE

Wstęp. Wszczępienie endoprotezy całkowitej stawu biodrowego jest związane z wykonaniem rozległego zabiegu operacyjnego. Podczas tej procedury dochodzi do uszkodzenia tkanek i równocześnie do wprowadzenia dużych rozmiarów ciała obcego do tkanek biorcy. Białka ostrej są powszechnie stosowanymi uniwersalnymi markerami ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Podczas reakcji zapalnej zmianie ulega zarówno stężenie, jak i obraz glikozylacji wspomnianych białek. Celem pracy była ocena charakterystyki odpowiedzi ostrej fazy przed i w ciągu 6 m-cy po endoprotezoplastyce całkowitej stawu biodrowego oraz ustalenie, czy istnieją różnice w odpowiedzi ostrej fazy we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce w zależności od zastosowanego typu endoprotezy

Materiał i metody. Badaniem objęto 40 chorych leczonych w Klinice Ortopedii i Traumatologii AM w Poznaniu, u których wykonano bezcementową (20) i cementową (20) endoprotezoplastykę całkowitą stawu biodrowego. Średnia wieku w grupie z endoprotezą bezcementową wynosiła 52 lata (42-68), a w grupie po endoprotezoplastyce cementowej 72 lata (65-79). U tych chorych dokonano oznaczeń stężenia białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) i alfa-1-antychymotrypsyny (ACT) oraz wariantów mikroheterogenności AGP.

Wyniki. Stężenia białek ostrej fazy CRP, AGP i ACT wzrastały istotnie po zabiegu w 2 i 14 dobie operacyjnym, by wrócić do wartości wyjściowych po 6 m-cach. Wariant mikroheterogenności w3 AGP, który w stanie fizjologicznym powinien być nieobecny, a jest charakterystyczny dla ostrego stanu zapalnego stwierdzano przed zabiegiem operacyjnym u pojedynczych chorych. Natomiast pojawił się on u zdecydowanej większości osób po implantacji endoprotezy.

Wnioski. Charakterystyka mikroheterogenności kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) wskazuje na obecność cech ostrego stanu zapalnego w pierwszych dniach po endoprotezoplastyce, który następnie w rezultacie reakcji na ciało obce w organizmie biorcy przechodzi w proces przewlekły, bardziej wyraźny u chorych po endoprotezoplastyce cementowej.

Słowa kluczowe: endoprotezoplastyka, zapalenie, białka ostrej fazy

SUMMARY

Background. The acute phase proteins are commonly known universal markers of the inflammatory process. The aim of the study was the evaluation of the acute phase response in the first 6 months following THR. The secondary aim was to check if the type of hip replacement affects the acute phase response.

Material and methods. The study group consisted of 40 patients who underwent THA using uncemented (20) and cemented (20) endoprosthesis. The concentrations of C-reactive protein, alpha-glycoprotein, alpha-1-antichymotrypsin, microheterogeneity of AGP were evaluated

Results. The blood levels of acute phase proteins CRP, AGP, ACT rose significantly 2 and 14 days after the surgery to reach back the preoperative values at 6 months after the surgery. The V3 variant of microheterogeneity of AGP, absent in physiological condition, and representative for acute systemic inflammation was found in few patients preoperatively. In postoperative evaluation it was found in vast majority of patients.

Conclusions. The analysis of the profiles of glycosylation of AGP shows that the presence of the acute inflammatory response immediately following total hip replacement, which later changes into persistent chronic inflammation, is more pronounced in patients receiving cemented endoprosthesis.

Key words: Total joint replacement, inflammation, acute phase proteins





WSTĘP

Pomimo wielu badań, nie posiadamy informacji, w którym momencie dochodzi do inicjacji procesu osteolizy okołoprotezowej prowadzący do obluzowania, ani nie zidentyfikowano bezpośrednich czynników inicjujących ten proces.

Materiał z tkanek okołoprotezowych osób z prawidłowo funkcjonującymi implantami jest praktycznie niedostępny. Trudnym zadaniem jest w takiej sytuacji opisanie zjawisk wokół endoprotezy w poszczególnych okresach po zabiegu. Istnieje więc konieczność analizy materiału łatwo dostępnego, jakim jest krew obwodowa, w celu znalezienia wykładników procesów przebiegających w okolicy endoprotezy.

Wszczepienie endoprotezy całkowitej stawu biodrowego jest związane z wykonaniem rozległego zabiegu operacyjnego. Podczas tej procedury dochodzi do uszkodzenia tkanek i równocześnie do wprowadzenia dużych rozmiarów ciała obcego do tkanek biorcy. Każdy większy zabieg operacyjny jest przyczyną ogólnoustrojowych zmian metabolicznych, endokrynologicznych i zapalnych, związanych ze zmianami w produkcji cytokin, białek ostrej fazy, katecholamin i hormonów sterydowych [1].

Nowoczesne materiały, z których zbudowane są endoprotezy cechuje dość duża biokompatybilność w porównaniu ze stosowanymi w początkowym okresie endoprotezoplastyki [2]. Nie udało się jednak stworzyć biomateriałów całkowicie obojętnych dla organizmu biorcy.

Cement kostny cechuje najniższa biokompatybilność spośród wszystkich elementów składowych endoprotez [3,4,5]. Jego monomer, którego około 5% nie ulega polimeryzacji i rozprzestrzenia się w tkankach, jest cytotoksyczny i może powodować silne odczyny alergiczne [6].

Białka ostrej fazy są powszechnie stosowanymi uniwersalnymi markerami ogólnoustrojowej odpowiedzi zapalnej. Większość białek ostrej fazy, w tym kwasna α 1-glikoproteina (AGP) i α 1-antychymotrypsyna (ACT), jako glikoproteiny mogą występować w krążeniu w postaci różnie glikozylowanych wariantów, produkowanych w wątrobie, a podlegających regulacji zależnie od stężenia poszczególnych mediatorów. Podczas reakcji zapalnej zmianie ulega zarówno stężenie, jak i obraz glikozylacji wspomnianych białek [7,8].

We wcześniejszej publikacji przedstawiliśmy wyniki pomiarów stężeń białek ostrej fazy u chorych w późnym okresie t. j. w 6 m-cy i 4 lata po endoprotezoplastyce oraz u chorych z rozpoznaniem aseptycznym obluzowaniem implantu. We wszystkich wymienionych grupach chorych stwierdzono cechy przewlekłego stanu zapalnego, prawdopodobnie związanego z reakcją

BACKGROUND

Following total hip replacement (THR) aseptic loosening occurs but the timing and mechanisms involved are still not fully understood. As tissue samples from patients from well-functioning endoprostheses are clearly unobtainable, there is a need for alternative methods of investigation using easily accessible materials such as peripheral blood to assess the condition of the periprosthetic tissue. Total joint replacement is a major surgical procedure with considerable tissue injury and the implantation of a bulky foreign body. Any major surgery results in metabolic, endocrine and inflammatory changes due to alterations in the production of cytokines, acute phase proteins, catecholamines and steroid hormones [1].

The materials used in the construction of modern endoprostheses feature relatively high biocompatibility in comparison to those from the early period of joint replacement [2]. However, no totally biocompatible materials have been found so far.

Bone cement is the least biocompatible element among the materials used in orthopaedics [3,4,5]. Its monomere, of which 5% does not undergo polymerization but spreads into surrounding tissues, is cytotoxic and may cause major allergic reactions [6].

The acute phase proteins are commonly used universal markers of systemic inflammatory response. The majority of acute phase proteins such as alpha 1-acid glycoprotein (AGP) and alpha-1-antichymotrypsin (ACT) may appear in the circulation as variants with different patterns of glycosylation which are produced in the liver and regulated by the levels of various mediators. Each inflammatory condition present in the body changes the concentration of these proteins and their internal pattern of glycosylation variants [7,8].

In an earlier publication, we presented the results of an evaluation of the concentrations of acute phase proteins in the late period after hip replacement – 6 months, 4 years after THR and in patients with diagnosed aseptic loosening. We found profiles representing chronic inflammatory process, probably associated with a foreign body reaction, in all these groups [9]. This paper presents corresponding results in the early period after THR.

The aim of the study was to evaluate the acute phase response in the first 6 months following THR. A secondary aim was to establish whether the type of hip replacement device affects the acute phase response.





na ciało obce [9]. Obecna praca przedstawia wyniki badań we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce.

Celem pracy była ocena charakterystyki odpowiedzi ostrej fazy przed i w ciągu 6 m-cy po endoprotezoplastyce całkowitej stawu biodrowego oraz ustalenie, czy istnieją różnice w odpowiedzi ostrej fazy we wczesnym okresie po endoprotezoplastyce w zależności od zastosowanego typu endoprotezy.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 40 chorych leczonych w Klinice Ortopedii i Traumatologii UM w Poznaniu, u których wykonano endoprotezoplastykę całkowitą stawu biodrowego. Chorzy ci zostali podzieleni na 2 grupy w zależności czy zastosowano endoprotezę bezcementową czy cementową. Średnia wieku w grupie z endoprotezą bezcementową wynosiła 52 lata (42-68), a w grupie po endoprotezoplastyce cementowej 72 lata (65-79).

Do kryteriów wykluczających zaliczono przebycie endoprotezoplastyki stawu w przeszłości, reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, infekcję bakteryjną lub wirusową, gruźlicę, cukrzycę, choroby wątroby oraz przyjmowanie preparatów sterydowych.

Spośród endoprotez bezcementowych u 11 chorych zastosowano endoprotezy Alloclassic, a 9 chorych endoprotezy PPF/Screw-in Cup. Endoprotezoplastykę cementową przeprowadzono z użyciem implantów Taperloc/Mueller z cementem Palacos. Okołooperacyjnie zastosowano profilaktykę antybakteryjną w postaci cefalosporyn II generacji oraz profilaktykę przeciwzakrzepową przy pomocy heparyn drobnocząsteczkowych. U wszystkich badanych chorych okres pooperacyjny przebiegał bez powikłań.

Stężenia białka C-reaktywnego (CRP), kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) i alfa-1-antychymotrypsyny (ACT) oznaczano metodą immunoelektroforezy rakietkowej wg Laurella [9]. W celu określenia mikroheterogenności głównej AGP zastosowano metodę krzyżowej immunoelektroforezy powinowactwa wg Bog-Hansena w modyfikacji Mackiewicza i wsp. z konkanawaliną A (Con A) jako ligandem [10,11]

Współczynnik reaktywności dla AGP wyliczany był na podstawie przedstawionego wzoru:

$$Rc = \frac{V_1+V_2+V_3}{V_0} \text{ gdzie}$$

V_1, V_2, V_3 – pola powierzchni precypitatów wariantów reagujących z Con A

V_0 – pole powierzchni precypitatu wariantu nie reagującego z V_0

MATERIAL AND METHODS

The study group consisted of 40 patients treated at the Department of Orthopaedic Surgery, Poznań University of Medical Sciences, who underwent uncemented (20 patients) and cemented (20 patients) total hip replacement due to hip osteoarthritis. The mean age of recipients of cementless endoprostheses was 52 years (range: 42-68) and in the group of recipients of cemented endoprostheses it was 72 years (range: 65-79)

The exclusion criteria were as follows: any previous joint replacement surgery, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, bacterial and viral infections, diabetes, tuberculosis, liver diseases and steroid administration.

The uncemented implants were 11 Alloclassic and 9 PPF/Screw-in Cup prostheses. All 20 cemented implants were Taperloc/Mueller prostheses and the cement type was Palacos. All 40 patients were given 2nd generation cephalosporins and low molecular weight heparins before and after surgery. The post-operative period was free of complications for the entire study group.

The concentrations of C-reactive protein (CRP), alpha 1-acid glycoprotein (AGP) and alpha-1-antichymotripsin (ACT) were evaluated using the rocket immunoelectrophoresis method of Laurell [9]. In order to evaluate microheterogeneity of AGP, the Bog-Hansen Concanavalin A (Con A) affinity electrophoresis method with Mackiewicz modification, was used [10,11].

The reactivity coefficient (RC) for AGP was calculated according to the following equation [11]:

$$Rc = \frac{V_1+V_2+V_3}{V_0} \text{ where}$$

V_1, V_2, V_3 – areas of precipitation of variants reacting with Con A

V_0 – area the precipitation of variant not reacting with Con A





Analiza statystyczna

W przypadku danych zależnych wyniki w kolejnych okresach porównano testem ANOVA rang Kruskala-Wallisa oraz testem Wilcoxon. Natomiast w przypadku danych niezależnych – obserwacja różnic pomiędzy grupami – zastosowano test ANOVA rang Kruskala-Wallisa oraz test Manna-Whitney'a, określając zależności jako istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

WYNIKI

Stężenie białka C-reaktywnego (CRP) u wszystkich chorych przed zabiegiem endoprotezoplastyki było w granicach normy. W 2 dobie następował gwałtowny, statystycznie istotny wzrost ($p < 0,01$), po czym stężenie tego białka w 14 dobie w niewielkim stopniu przekraczało poziom normy, by osiągnąć wartości prawidłowe w badaniu przeprowadzonym w 6 miesiącu (Ryc. 1).

Poziom kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) w 2 dobie istotnie wzrastał w stosunku do badania przedoperacyjnego ($p < 0,01$), w 14 dobie nie zmieniał się, a w 6 miesiącu zaobserwowano powrót jej poziomu do górnej granicy normy w obu grupach pacjentów (Ryc. 2).

Współczynnik Rc-AGP odzwierciedlający zmiany w obrębie wariantów glikozylacji tego białka, wzrastał istotnie w 2 dobie po zabiegu ($p < 0,01$). W przypadku chorych po endoprotezoplastyce bezcementowej jego wartość była zbliżona do górnej granicy normy już w 14 dobie i nieznacznie jeszcze obniżyła się w 6 miesiącu po zabiegu. W przypadku chorych po endoprotezoplastyce cementowej zaobserwowano dalszy wzrost tego współczynnika w 14 dobie pooperacyjnej. Jego średnia wartość w 6 miesięcy po zabiegu była nieco niższa, lecz nadal wyraźnie wy-

Statistical design

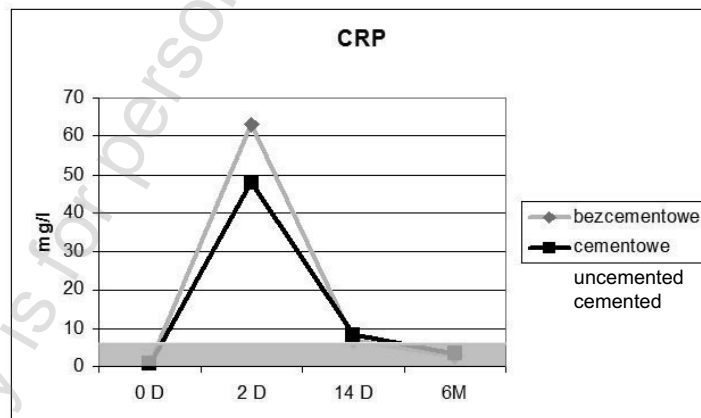
For dependent data, results in consecutive periods were compared with the ANOVA rank test of Kruskal-Wallis and the Wilcoxon test. For independent data, differences between groups were traced with the ANOVA rank test of Kruskal-Wallis and the Mann-Whitney test, with differences at $p < 0.05$ regarded as statistically significant.

RESULTS

The preoperative concentration of CRP was within the normal range in all patients. The concentration rose significantly on the 2nd postoperative day ($p < 0.01$), was slightly above the normal range on day 14th and reached normal levels in the 6th postoperative month (Fig. 1).

Mean AGP levels on the 2nd postoperative day were significantly higher than the preoperative levels but were normal on the 14th day. The mean concentration in the 6th month was also in the normal range (Fig. 2).

The Rc-AGP coefficient, which describes the distribution of glycosylation variants of AGP, rose significantly on the 2nd postoperative day ($p < 0.01$). In the patients with an uncemented implant, its value was close to the upper range of normal already on Day 14, and was even slightly lower in the 6th month. In the with cemented implants, the value was higher on the 14th post-operative day than on the 2nd day. The mean value in the 6th month was slightly lower but still exceeded the normal range, and was significantly greater than the value in those patients with uncemented implants in the same period ($p = 0.043$) (Fig. 3).



Ryc. 1. Wykres przedstawiający wartości stężeń CRP u chorych przed leczeniem operacyjnym (OD), 2 dni (2D), 14 dni (14D) i 6 miesięcy (6M) po endoprotezo plastyce. Ciemniejsze pole oznacza zakres prawidłowy

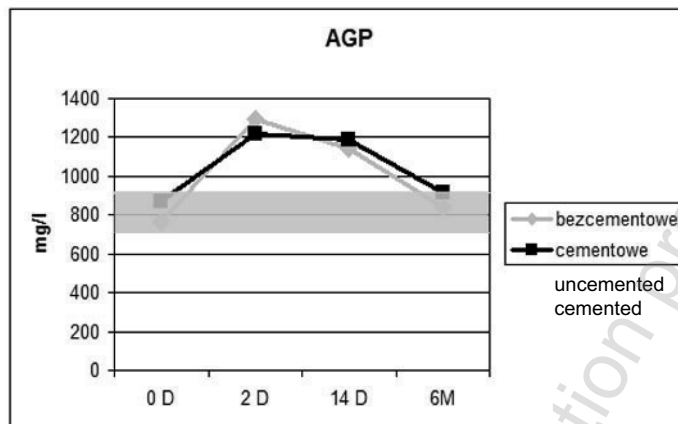
Fig. 1. Concentrations of CRP in patients before (0 D), 2 days (2 D), 14 days (14 D) and 6 months (6 M) after total hip replacement. The dark field indicates normal values





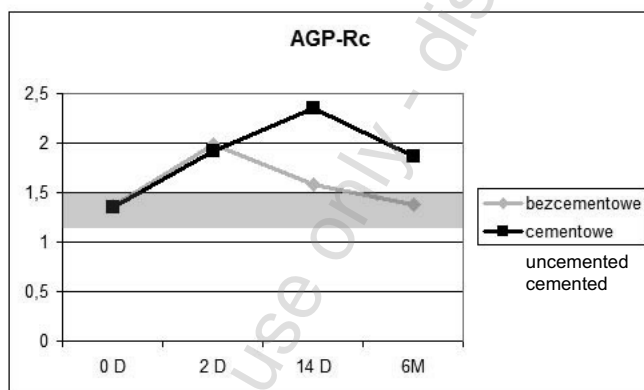
kraczała poza zakres normy i była istotnie statystycznie większa od średniej wartości u chorych po endoprotezoplastyce bezcementowej ($p=0,043$) (Ryc. 3)

The v3 variant of AGP, which is not present under normal conditions, was detected preoperatively in a small number of patients (8%). In the postoperative evaluations, this variant was found in the majority of



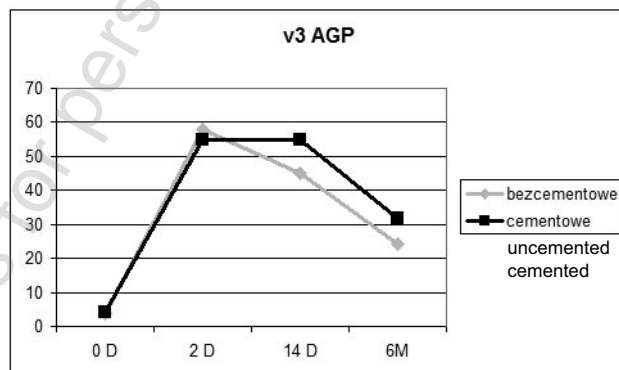
Ryc. 2. Wykres przedstawiający wartości stężeń AGP u chorych przed leczeniem operacyjnym (0D), 2 dni (2D), 14 dni (14D) i 6 miesięcy (6M) po endoprotezoplastyce. Ciemniejsze pole oznacza zakres prawidłowy

Fig. 2. Concentrations of AGP in patients before (0 D), 2 days (2 D), 14 days (14 D) and 6 months (6 M) after total hip replacement. The dark field indicates normal values



Ryc. 3. Wykres przedstawiający wartości współczynnika AGP-RC u chorych przed leczeniem operacyjnym (0D), 2 dni (2D), 14 dni (14D) i 6 miesięcy (6M) po endoprotezoplastyce. Ciemniejsze pole oznacza zakres prawidłowy

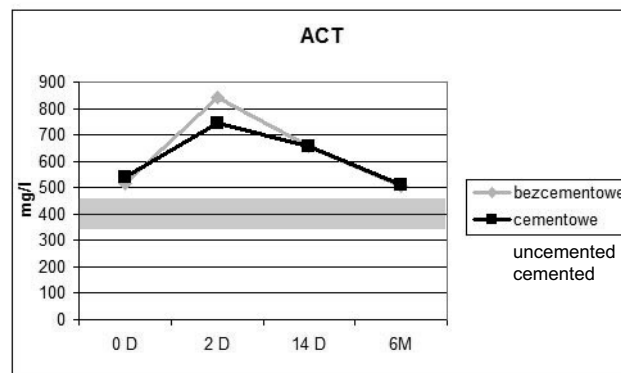
Fig. 3. Values of AGP-RC in patients before (0 D), 2 days (2 D), 14 days (14 D) and 6 months (6 M) after total hip replacement. The dark field indicates normal values



Ryc. 4. Wykres przedstawiający wartości stężeń wariantu v3 AGP u chorych przed leczeniem operacyjnym (0D), 2 dni (2D), 14 dni (14D) i 6 miesięcy (6M) po endoprotezoplastyce

Fig. 4. Concentrations of v3 variant of AGP in patients before (0 D), 2 days (2 D), 14 days (14 D) and 6 months (6 M) after total hip replacement





Ryc. 5. Wykres przedstawiający wartości stężeń ACT u chorych przed leczeniem operacyjnym (0D), 2 dni (2D), 14 dni (14D) i 6 miesięcy (6M) po endoprotezoplastyce. Ciemniejsze pole oznacza zakres prawidłowy

Fig. 5. Concentrations of ACT in before (0 D), 2 days (2 D), 14 days (14 D) and 6 months (6 M) after total hip replacement. The dark field indicates normal values

Wariant w3 AGP nieobecny w warunkach fizjologicznych, występował u chorych przed zabiegiem w pojedynczych przypadkach (8%). We wszystkich kolejnych badaniach po zabiegu stwierdzany był u prawie wszystkich chorych (95%) i jego średnie stężenie w porównaniu do stężenia przed zabiegiem było istotnie wyższe ($p < 0,01$), zarówno u chorych po endoprotezoplastyce bezcementowej i cementowej (Ryc. 4).

Średni poziom antychymotrypsyny (ACT) u chorych przed endoprotezoplastyką w niewielkim stopniu przekraczał zakres normy. Niezależnie od rodzaju wykonanej endoprotezoplastyki średnie stężenie tego białka istotnie wzrastało w drugiej dobie po zabiegu, by obniżyć się w 14 dobie i powrócić do wartości obserwowanych przed zabiegiem w badaniu w 6 miesięcy po endoprotezoplastyce (Ryc. 5).

DYSKUSJA

W literaturze nadal brak jest danych dotyczących momentu inicjacji procesu obłuzowania. Niektórzy autorzy sugerują, że do pierwszej reakcji na ciało obce dochodzi już bezpośrednio po wszczepieniu endoprotezy [12,13]. Inni są zdania, że rozpoczęcie procesu następuje później, gdy używany implant zaczyna generować zwiększone ilości produktów tarcia i korozji, fagocytowanych przez makrofagi [2,14, 15]. Stąd u chorych w grupie badanej monitorowanie stężeń białek ostrej fazy rozpoczęto w dobie poprzedzającej operację wszczepienia endoprotezy i kontynuowano do 6 m-ca po zabiegu. U chorych w 2 dobie po endoprotezoplastyce stwierdzono wyraźny wzrost stężenia większości dodatnich białek ostrej fazy, który związany był z wykonaniem zabiegu operacyjnego. Średnie wartości CRP w tym czasie wzrosły w największym stopniu spośród wszystkich ba-

patients (95%), and its mean value in both the uncemented and cemented implant groups was significantly higher ($p < 0.01$) than in the preoperative evaluation (Fig. 4).

Preoperatively, the mean level of antichymotrypsin slightly exceeded the normal range. The level rose on the 2nd postoperative day both in patients with uncemented and cemented implants to fall on Day 14 and reach the preoperative values in the 6th month (Fig. 5).

DISCUSSION

At present, knowledge about the period in which the aseptic loosening begins is very limited. Some authors suggest that the initial reaction against the foreign body begins directly after implantation of the endoprosthesis [12,13]. Others claim that the process begins later and is induced by the wear debris and corrosion originating from the articulation which spreads around the implant and is phagocytosed by macrophages [2,14,15]. Accordingly, in our study the monitoring of acute phase proteins began on the 2nd postoperative day to be finished six months after the surgery.

In the evaluation carried out two days after the surgery, the levels of most acute phase proteins were very high, due to the operative trauma. The increase in CRP was the greatest among the proteins evaluated, and its levels were similar to those presented



danych markerów, do poziomów przedstawianych także przez innych autorów i były podobne do obserwowanych po innych zabiegach ortopedycznych [17]. Chorzy po endoprotezoplastyce bezcementowej mieli nieco wyższe stężenia CRP w porównaniu do grupy po endoprotezoplastyce cementowej. Wy tłumaczeniem tego zjawiska może być fakt, że chorzy po endoprotezoplastyce bezcementowej byli wyraźnie młodszy. Jednak Hashimoto badając stężenia CRP po analogicznych zabiegach u chorych po 80 roku życia, nie zauważył większych różnic w profilu tego białka w porównaniu do chorych młodszych, nie dokonał jednak porównania pomiędzy grupami z różnymi typami implantu [19]. Z kolei stwierdzone we własnych badaniach większe stężenie CRP po 14 dniach od zabiegu u osób po endoprotezoplastyce cementowej, sugeruje nieco przedłużony przebieg reakcji ostrej fazy u tych chorych. Jednak w obu podgrupach stężenie CRP wyraźnie obniżało się w kolejnych badaniach. Różnice w poziomie CRP po 6 miesiącach były już niezauważalne, a stężenia w obu grupach były w zakresie normy. Podobne do przedstawionego profile normalizacji CRP po endoprotezoplastyce całkowitej przedstawiali inni autorzy, stwierdzając, że powinna ona nastąpić najpóźniej do 21 dnia po zabiegu [19,20]

Nieco inny przebieg zmian charakteryzował stężenia AGP i ACT po endoprotezoplastyce. Tak, jak przy opisywanym już CRP, stężenia tych białek wzrastały wyraźnie ponad normę w 2 dobie, lecz po 14 dniach nadal utrzymywały się na wysokim poziomie. Należą one do białek o nieco wolniejszej dynamice zmian niż CRP. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zachowaniu się stężeń całkowitych tych białek.

Natomiast podgrupy chorych z endoprotezą bezcementową i cementową wyraźnie różniły się charakterystyką profilów glikozylacji AGP. Współczynnik AGP-Rc, odpowiadający obecności ostrego stanu zapalnego, wykazywał podobne wysokie wartości w obu grupach w 2 dobie po zabiegu a we wszystkich kolejnych badaniach była znacząco wyższy po endoprotezoplastyce cementowej

Tak wyraźna różnica w charakterystyce glikozylacji AGP świadczyć może o wzmożonej odpowiedzi immunologicznej u chorych po endoprotezoplastyce z zastosowaniem cementu kostnego. Fassbender i wsp. w badaniach glikozylacji AGP i ACT po endoprotezoplastyce cementowej opisali wzmożoną reaktywność tych białek z Con A, którą reprezentuje współczynnik AGP-Rc, lecz obserwacje kończyły się w 10 dobie pooperacyjnej [21]. Wy tłumaczeniem tego zjawiska mógłby być fakt niższej biokompatybilności cementu kostnego w porównaniu do innych materia-

by other authors for the same period after various surgical interventions including THR [17]. The CRP levels in the group of patients following uncemented hip replacement were slightly greater, which may be explained by the considerably lower age of this group. Although Hashimoto, who evaluated CRP levels in elderly patients in comparison to younger individuals following THR, did not find any significant differences, he did not compare the results of patients with different types of implants [19].

The difference in CRP levels on Day 14 after the placement of a cemented implant suggests a prolonged acute phase response in these patients. However, the mean levels declined considerably on consecutive evaluations in both groups to reach normal values with no differences between the groups 6 months after the surgery. Similar profiles of normalization of CRP after THR have been presented by other authors, who concluded that, in uncomplicated cases, CRP levels should be normal 21 days postoperatively [19,20].

The profiles of the AGP and ACT levels following THR were different to those of the CRP profiles. The levels of CRP also rose considerably above normal values on the 2nd day after surgery, and were still high on Day 14, due to their less dynamic profile of change. No significant changes in the levels of these proteins were found between the uncemented and cemented implant groups.

Interesting differences were found between the profiles of glycosylation of AGP in the 2 groups of patients. The AGP-Rc coefficient, which reflects the presence of an acute inflammatory response, was increased in both groups on the 2nd day after surgery. In the patients with cemented implants, it remained high throughout the entire follow-up period and at 14 days and 6 months postoperatively it was significantly higher than in the uncemented group.

Such a marked difference in AGP glycosylation profiles may be due to a more pronounced immune response in those patients whose THR surgery involved the use of bone cement. Fassbender et al. evaluated AGP and ACT glycosylation in patients following cemented THR and observed an increase in the AGP-Rc coefficient, corresponding to increased ConA reactivity of these proteins in his study group. His observation ended on the 10th post-operative day [21].

An explanation for this phenomenon may be the low biocompatibility of PMMA in comparison to the other biomaterials used in hip replacement implants and the different nature of inflammatory response following cemented THR seems to be reflected mostly in these changes in AGP glycosylation.





łów konstrukcyjnych endoprotez. Wydaje się, że inny charakter reakcji zapalnej, powodowany przez cement endoprotezy, ma swój wyraz głównie w zmianach glikozylacji AGP.

Inna interesująca obserwacja dotyczy zmian w obrębie występowalności wariantu mikroheterogenności w3 AGP, który w stanie fizjologicznym powinien być nieobecny, a jest charakterystyczny dla ostrego stanu zapalnego. Jego obecność u chorych przed zabiegiem operacyjnym była sporadyczna, natomiast pojawił się on u zdecydowanej większości osób po implantacji endoprotezy. O ile w 2 dobie po zabiegu jego obecność może być uzasadniona ostrą reakcją na uraz operacyjny, o tyle jego występowanie u zdecydowanej większości chorych, w każdym innym okresie badania świadczyć może o obecności bodźca stymulującego uogólniony proces zapalny w organizmie chorych z endoprotezami stawów. Takim bodźcem może być reakcja na ciało obce.

Charakterystyka mikroheterogenności kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) wskazuje na obecność cech ostrego stanu zapalnego w pierwszych dniach po endoprotezoplastyce, który następnie w rezultacie reakcji na ciało obce w organizmie biorcy przechodzi w proces przewlekły, bardziej wyraźny u chorych po endoprotezoplastyce cementowej.

WNIOSKI

Charakterystyka mikroheterogenności kwaśnej alfa-1-glikoproteiny (AGP) wskazuje na obecność cech ostrego stanu zapalnego w pierwszych dniach po endoprotezoplastyce, który następnie w rezultacie reakcji na ciało obce w organizmie biorcy przechodzi w proces przewlekły, bardziej wyraźny u chorych po endoprotezoplastyce cementowej.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P. Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth* 2001; 87(4):537-542.
- Ingham E, Fisher J. Biological reactions to wear debris in total joint replacement. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2000; 214(1):21-37.
- Goodman SB, Huie P, Song Y, Lee K, Doshi A, Rushdieh B et al. Loosening and osteolysis of cemented joint arthroplasties. A biologic spectrum. *Clin Orthop* 1997;(337):149-163.
- Koller W, Muller U, Henssge EJ. [Reactions of the osseous site following implantation of cemented endoprostheses in the femur]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1990; 128(1):67-72.
- Santavirta S, Kontinen YT, Nordstrom D, Gristina A. Are total hip prostheses implanted with the use of methylmethacrylate biocompatible? *Eur J Med* 1993; 2(3):170-172.
- Boss JH, Shajrawi I, Dekel S, Mendes DG. The bone-cement interface: histological observations on the interface of cemented arthroplasties within the immediate and late phases. *J Biomater Sci Polym Ed* 1993; 5(3):221-230.
- Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15(2):74-80.
- Volanakis J.E. Acute phase proteins. In: McCarthy ID, Koopman W.J, editors. *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1992.
- Markuszewski J, Wierusz-Kozłowska, M., Woźniak W., Leśniewska K., Sobieska M. Odpowiedź białek ostrej fazy po endoprotezoplastyce stawu biodrowego i w aseptycznym obłożowaniu implantu, *Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska*, 72(5) 2007: 305-309
- Laurell AB, Sjöholm A, Johnson U. Quantitation of the fourth complement component by electrophoresis in agarose gel containing antibodies. *Clin Exp Immunol* 1970; 7(3):423-430.

Another interesting observation concerns the presence of the v3 variant, which should be absent in healthy individuals and is characteristic of acute inflammation. It was found preoperatively in isolated cases but occurred in the majority of patients postoperatively. Its presence on the 2nd postoperative day may be explained by the surgical trauma, but later it appears to be a sign of the presence of an inflammatory stimulus in patients with endoprostheses in the form of a foreign body reaction.

The analysis of the profiles of glycosylation of AGP shows that the presence of an acute inflammatory response immediately following total hip replacement, which later changes into persistent chronic inflammation, is more pronounced in patients receiving cemented endoprostheses.

CONCLUSIONS

The analysis of the profiles of glycosylation of AGP shows that the presence of the acute inflammatory response immediately following total hip replacement, which later changes into persistent chronic inflammation, is more pronounced in patients receiving cemented endoprosthesis.





11. Bog-Hansen TC. Crossed immuno-affinoelectrophoresis. An analytical method to predict the result of affinity chromatography. *Anal Biochem* 1973; 56(2):480-488.
12. Mackiewicz A, Mackiewicz S. Determination of lectin-sugar dissociation constants by agarose affinity electrophoresis. *Anal Biochem* 1986; 156(2):481-488.
13. Chen FS, Scher DM, Clancy RM, Vera-Yu A, Di Cesare PE. In vitro and in vivo activation of polymorphonuclear leukocytes in response to particulate debris. *J Biomed Mater Res* 1999; 48(6):904-912.
14. Wozniak W, Markuszewski J, Wierusz-Kozłowska M, Wysocki H. Neutrophils are active in total joint implant loosening. *Acta Orthop Scand* 2004; 75(5):549-553.
15. Willert HG. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res* 1977; 11(2):157-164.
16. Schmalzried TP, Callaghan JJ. Wear in total hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81(1):115-136
17. Larsson, S., Thelander, U., and Friberg, S.: C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin.Orthop. Relat Res.* 1992; 275:237-242
18. Hashimoto T, Hiruta H, Yamada Y, Yamanaka M, Koh J, Miyata M. [Changes in cytokines during perioperative period of hip arthroplasty in patients older than 80 years of age]. *Masui* 2003; 52(11):1214-1217.
19. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminogullari, Bilgen MS. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty. *J Int Med Res* 2001; 29(1):7-12.
20. Okafor B, MacLellan G. Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein levels after hip surgery. *Acta Orthop Belg* 1998; 64(1):52-56.
21. Fassbender K, Gerber B, Karrer U, Sobieska M, Aeschlimann A, Muller W. Glycosylation of acute phase proteins and interleukins following hip arthroplasty. Inflammation parameters studied in 10 patients. *Acta Orthop Scand* 1993; 64(2):216-220.

Liczba słów/Word count: 4582	Tabele/Tables: 0	Ryciny/Figures: 5	Piśmiennictwo/References: 21
-------------------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------------------

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr med. Jacek Markuszewski, e-mail: jmarkuszewski@orsk.ump.edu.pl

Klinika Ortopedii Ogólnej, Onkologicznej i Traumatologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

61-545 Poznań, ul. 28 czerwca 1956 135/147, tel./fax: (0-61) 8310-365

Otrzymano / Received 07.06.2009 r.

Zaakceptowano / Accepted 13.08.2009 r.

