



Özgün Araştırma / Original Article

## Pektus Bar'lı Olguların Serum ve İdrar Örneklerinde Eser Elementlerin Değerlendirilmesi

Murat Akkuş<sup>1</sup>

*1 İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, İstanbul, Türkiye  
ORCID: 0000-0002-3762-6328*

Geliş:10.05.2019; Revizyon: 22.07.2019; Kabul Tarihi: 23.07.2019

### Öz

**Amaç:** Göğüs deformatelerinin metal alaşımli barlar vasıtasıyla rekonstrüksiyon yönteminin kullanılması, metal barlara bağlı eser elementlerin vücuda yayılmasına da sebep olabilmektedir. Bu çalışma, pektus bar kullanılan sınırlı sayıda olguda serum ve idrarlarında bar alaşımı olan Demir(Fe), Nikel(Ni) ve Krom(Cr) seviyeleri analiz edilmiş ve literatürle karşılaştırılarak bir ön çalışma olarak sunulması amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Daha önce bar takılmış 11 Erkek (E) ve 3 Kadın (K) toplam 14 olgunun ortalama bar kalış süresi 39,70 (7-60) ay sonunda alınan serum ve idrarlarında Fe, Ni ve Cr seviyeleri çözündürülerek indüktif plazma kütle spektrofotometresi (ICP-MS) cihazı ile değerlendirildi. Sonuçlar literatür ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Serum Fe ve Ni seviyeleri normal değerler arasında saptanırken serum Cr seviyesi normal değerlerden yüksek saptanmıştır. İdrar da ise Fe ve Cr atılımı normalin çok üstünde bulunurken Ni idrarda normal seviyede saptanmıştır.

**Sonuç:** İdrar Fe atılımı artırılarak serum Fe seviyesinin normal tutulması sağlanabilmiş, ancak idrar Cr atılımı artmasına rağmen serum Cr seviyesi yüksek saptanmıştır. Bu da yüksek Cr serum seviyesinin vücutta birikici etki oluşturabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Metal salınımı; İyon salınımı; Eser element analizi; Çelik bar; Metal toksisitesi.

DOI: 10.5798/dicletip.620523

**Yazışma Adresi / Correspondence:** Murat Akkuş, İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi, İstanbul, Türkiye e-mail: akkusmdr@gmail.com.tr

## Evaluation of Trace Elements in Serum and Urine Samples of Patients with Pectus Bar

### Abstract

**Objective:** The use of metal alloy bars in the reconstruction of thoracic deformities causes spread of trace element into the body. The aim of our study was to analyse and compare the levels of common alloy bar elements such as Iron (Fe), Nickel (Ni) and Chromium (Cr) in the serum and urine samples in a limited number of cases using pectus bars with the available literature reviews.

**Method:** The levels of Fe, Ni, and Cr in the serum and urine samples of 14 patients (11 males, 3 females) with an average pectus bar treatment duration of 39,70 (7-60) months were determined (just before removal of the bar) using Inductive Plasma Mass Spectrophotometry (ICP-MS).

**Results:** The serum Fe and Ni levels were found to be within the normal range while Cr levels were found to be higher than normal. On the other hand, the levels of Fe and Cr excretion were found to be higher than normal in the urine while Ni level was found to be normal.

**Conclusion:** The serum Fe level was kept normal as a result of the increase in the urine Fe excretion whereby serum Cr level was found to be higher than normal despite the increase in excretion of Cr in the urine. Therefore, the higher serum Cr level may have resulted as accumulative effect of Cr in the body.

**Keywords:** Metallic release; Ionic release; Trace element analysis; Stainless steel; Metal toxicity.

### GİRİŞ

Çelik bar (Demir-Fe, Krom-Cr, Nikel-Ni) ve tıbbi kullanılan saf Titanyum (Ti) metal barlar göğüs deformitelerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Vücut içinde en sık kullanılan implantlardan olması, mekanik dayanıklılığı ve operasyonda hastaya göre kolaylıkla şekillendirilebilmesi nedeniyle en sık çelik barlar göğüs deformitelerinde kullanılmaktadır. Bununla beraber yüzey korozyonu oluşması ve yüksek oranda lokal ve sistemik metal iyonları salınım dezavantajları da yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir<sup>1</sup>.

Metal implantlardan metal iyonlarının salınımı implantların biyouyumluluğunu ve güvenliğini tartışmalı hale getirmektedir. Eğer yüksek miktarda metal iyonları salınımı varsa insan sağlığı için büyük zararlara yol açabilmektedir. Serbestleşen metal iyonları yumuşak dokuda reaksiyon, metabolizmaya etkileri, organlarda birikim, allerji ve kanser gibi çok sayıda klinik probleme yol açabilir<sup>2</sup>.

Bu çalışma, pektus bar kullanılan sınırlı sayıda olguda kan ve idrarlarında Fe, Ni ve Cr seviyeleri analiz edilmiş ve literatürle

karşılaştırılarak bir ön çalışma olarak sunulması amaçlanmıştır.

### YÖNTEMLER

Daha önce bar uygulanmış 11 Pectus Excavatum, 3 Pectus Carinatum toplam 14 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 11 Erkek, 3 Kadın olup yaşları ortalama 16,64 +/-4,44 (8-24) yıl arasında değişmekte idi. Olgularda bar kalış süreleri ortalama 39,70 (7-60) ay olarak izlendi. Araştırma kapsamına dahil edilen hastalardan operasyon öncesi bar çıkarılmadan intravenöz olarak 10ml kan örneği ve idrar alındı. Kan örnekleri Fe, Cr ve Ni seviyelerinin analizi için EDTA (Etilen Diamin Tetraasetik Asit) içeren tüplere depolandı.

Analizlerde kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup, çözeltilerin hazırlanmasında ultra saf su kullanıldı. ICP-MS cihazının kalibrasyonu, Merck firmasının 1000 mg/L'lik Fe, Cr ve Ni stok çözeltileri kullanılarak analizler için uygun konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlandı.

Örnekler Milestone Ethos 900 marka mikrodalga cihazında çözünürleştirildi. Örneklerin element ölçümleri Perkin Elmer Sciex Elan DRC-E model indüktif eşleşmiş

plazma kütle spektrofotometresi (ICP-MS) ile yapıldı.

Mikrodalga Çözündürme metodu:

4 Dakika 250 Watt

5 Dakika 0 Watt

4 Dakika 300 Watt

5 Dakika 400 Watt

6 Dakika 500 Watt

### **Kan örneklerinin Fe, Cr ve Ni analizi için hazırlanması:**

Fe, Cr ve Ni düzeylerinin belirlenmesi için alınan kan örnekleri -80 C'de saklandı. Kan örnekleri mikrodalga cihazında çözündürüldü. Cihazın her bir numune kabının içerisine 0,3-0,5g serum ve idrar örneği konulduktan sonra üzerine 6 ml %65'lik HNO<sub>3</sub> ve 3ml %30'luk H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ilave edildi. Ağzı kapatılan kaplar fırına yerleştirildikten sonra cihazda çözündürme işlemleri gerçekleştirildi ve çözündürme süresi sonunda kapların oda sıcaklığına kadar soğuması beklenildi. Daha sonra kaplar çıkarılarak kap içeriği 10 ml'lik balon jöjeye

alınmış, bidistile su ile hacmi 10 ml'ye tamamlandı.

**Etik Kurul:** Tüm olgulardan çalışmaya katılmaları konusunda bilgilendirilmiş onam formu alındı. Lokal Etik Kurul onay kararı alınmıştır (03.10.2013/11).

**İstatistik:** Bulgular standart sapma, ortalama, minimum ve maksimum değerler olarak tanımlayıcı istatistik ile değerlendirildi. Sonuçlar toplanması ve değerlendirilmesi Excel software (Microsoft Corp., Seattle, WA,USA) ile yapıldı.

### **BULGULAR**

Hastaların serum ve idrarda bulunan Fe, Cr ve Ni değerleri ve literatürdeki kontrol grubu tablo da izlenmektedir<sup>3</sup>. Tablodaki verilere bakıldığında serum eser element Fe ve Ni seviyeleri normal sınırlarda yer alırken, serum Cr seviyesi normal sınırların oldukça üstünde çıkmıştır. Yine tabloda idrarlarda element seviyelerinden Ni miktarı normal sınırlarında yer alırken, Fe ve Cr element atılımı oldukça artmıştır. İdrarda ve serumda Cr seviyesi yüksek bulunmuştur.

**Tablo:** Serum ve idrarda eser element seviyeleri

Element	Hastaserum (µg/l)	Kontrol serum (µg/l)	Hastaıdrar (µg/l)	Kontrol idrar (µg/l)
Fe	4724,72+/-1048,04 (3583-8779)	120-4800	4253,30+/-358,90 (3724-6042)	100-400
Cr	412,83+/-81,34 (331-682)	0,12-61	108,40+/-42,40 (24-158)	0,2-7,2
Ni	37,46+/-30,97(17-67)	0,15-710	45,90+/-14,59 (18-93)	0,3-75

### **TARTIŞMA**

Çalışmaya alınan olguların bar çıkarılma operasyonundan önce alınan örneklerde serum Cr seviyesi normal sınırların oldukça üstünde çıkmıştır. Pektus barlı olgularda bu kadar yükselme barlardan sistemik dolaşıma metal iyonlarının geçmesiyle açıklanabilir. Serum Fe seviyesi normal olan pektus barlı olgularda idrar Fe seviyesinin oldukça artması, yine barlardan dolaşıma metal iyonlarının geçtiği

ancak idrar atılımının oldukça artarak serum seviyesinin normal sınırlarda tutabildiğini göstermektedir. İdrarda Cr seviyesi yüksek olmasına rağmen serum Cr seviyesinin yüksekliği, pektus barlı olgularda Cr iyonunun yüksek oranda sistemik dolaşıma geçtiği, artmış Cr atılımının serum seviyesini düşürmeye yetmediği ve serumda Cr birikimine yol açtığını düşündürmektedir.

Metalik protezlerle yapılan çalışmalarda plazma ve idrarda, protezle ilişkili elementlerde artışlar daha önceden saptanmıştır<sup>4</sup>. Bu iyonların öncelikle dokuya temas eden bölgede artış gösterdiği ve makrofajlar tarafından fagosite edilerek veya çözülebilir iyon partikülleri olarak proteinlere bağlanıp metaloprotein olarak vasküler yolla dolaşıma katıldığı ve organlarda birikim yaptığı belirtilmiştir<sup>5,6</sup>. Rubio ve ark. çalışmalarında Kobalt krom (CoCr) , Titanyum (Ti) ve MA950 kaplı alfa Aliminyum (Al) alaşımlar kullanmış, 12 ay sonunda denekler sakrifiye edilerek organlardaki iyonlar incelenmiştir. Dalakta en yüksek oranda Cr ve Ti saptanmışken idrar tarafından atılmasına rağmen böbrekte ağırlıklı olarak Co saptanmıştır. Al organlarda saptanmamış olup bunun yüzeyin kaplı olmasına bağlı korozyona uğramayıp degrade olmamasına bağlanmıştır. Uzun dönem sonunda organlarda Cr ve Ti biriktiği saptanmıştır(2).

Metal iyonlarının konulan protezin korozyonundan başladığına dair çok sayıda yayın bulunmaktadır<sup>7,8</sup>. Metalik protezlerden çevre dokuya veya sistemik dolaşımla organlara iyon birikimi sonucu toksik olaylar gelişimi ile ilgili yayınlar tartışmalıdır. Metallerden iyon salınımına bağlı toksik bulgular birçok çalışmada tarif edilmiştir<sup>9,10</sup>. Bununla beraber uzun yıllar metal protezli olup kan tablosunda Cr seviyesinin artmasına rağmen herhangi bir toksik veya alerjik bulgu saptanmadığı da bildirilmiştir<sup>4</sup>. Çalışmalar karışım alaşımlarda en sık birikici elementin Cr olduğunu desteklemektedir<sup>11</sup>. Bizim çalışmamızda da serumda en çok birikici element olarak Cr saptandı. Bununla beraber en uzun 60 ay olarak pektus barı kalmasına rağmen olgularda toksik bulguya rastlanmadı.

Dokuya veya kana geçen metal iyonlarının yol açtığı reaksiyonların enfeksiyon değil, alerjik reaksiyona yol açtığı ilk defa 2007 yılında yaptıkları yayınla Rushing ve ark. tarafından bildirilmiştir. Retrospektif olarak yapılan

çalışmada metal alerjisi %2,2 oranında saptanmış olup sıklıkla enfeksiyon bulgusu olmadan ateş, kızarıklık, effüzyon ve granülasyon formasyonu olarak tariflenmiştir<sup>12</sup>. Aynı grup tarafından genişletilmiş ikinci retrospektif yayında metal alerjisi %6,4 bulunmuştur. Metal alerjisi oranının artmış olmasına gerekçe olarak da aslında alerjik reaksiyon olan klinik bulguların önceden enfeksiyon olarak değerlendirilmesinden kaynaklandığını belirtmişlerdir<sup>13</sup>.

Fortmannve ark. tarafından yapılan çalışmada Nuss operasyonuna alınan 20 olguda metal bar yerleştirilmeden önce doku, kan ve idrarda barda bulunan ağırlıklı elementler olan Cr, Ni ve Co bakılmıştır.Barlar 3 yıl kaldıktan sonra tekrar alınan aynı örneklerde serum Co seviyelerinde değişiklik görülmemiş, idrarda Cr ve kanda Ni seviyelerinde kendi kontrol kanlarına oranla anlamlı artış saptanmıştır. Yine dokuda hayli yüksek oranda Ni ve Cr seviyeleri tespit etmişler, Co'ın dokuda daha düşük oranda arttığını izlemişlerdir. Kanda Ni seviyesi artmasına rağmen Niallerjisi bulgusuna rastlanmadığını ifade etmişlerdir<sup>14</sup>. Yine Cundy ve ark. Nuss operasyonu ile bar konulan 11 çocuk olguda Cr, Ni ve molibden'in serum seviyelerini değerlendirmişlerdir. Ni seviyesini 3,3 kat, Cr seviyesini 2,3 kat kontrol grubunun serum seviyesinden yüksek bulmuşlardır. Herhangi bir toksik etki izlememişlerdir. Bar çıkarılması sonrası serum Cr ve Ni seviyelerinin zaman içerisinde düştüğünü saptamışlardır<sup>15</sup>.

Metal alaşımlar diz, spinal cerrahi gibi diğer operasyonlarda da kullanılmış ve göğüs deformatesinde kullanılan metal alaşımlarla benzer sonuçlar yayınlanmıştır. Kim ve ark. tarafından, posteriyor spinal artrodezisde kullanılan metal alaşımların operasyondan sonra kaldığı süre ile serum Cr ve Ni oranlarının yükselmesi arasında anlamlı ilişki olduğu ifade etmişlerdir. Metal alaşımların yerleştirilme operasyonu sonrası hızla serum

Ni ve Cr seviyeleri artan olguların 2 yıl sonunda en yüksek seviyelere çıktığı, sonraki iki yılda düştüğü ve 4 yıl üstünde ise normal serum seviyelerine yaklaştığını saptamışlardır. Bunu metal alaşımların etrafında oluşan pseudoartroz gelişimi ve bunun vasıtasıyla degrade olan alaşımın seruma geçmesiyle açıklanabileceğini belirtmişler, kendi vakalarında pseudoartroz gelişmemesi nedeniyle iyon seviyelerinin zamanla düşme gözlemlendiğini iddia etmişlerdir<sup>16</sup>. Kırık tamirlerinde transosseoz Ni alaşımlı metal tel ve metal implant kullanımları ile yapılan yayın derlemesi sonucunda Ni alaşım kullanımının allerjik ve toksik etkiler nedeniyle oluşabilecek komplikasyonlardan dolayı tercih edilmeyebileceği belirtilmiştir<sup>17,18</sup>.

### Limitasyon

Çalışmanın örnek sayısının düşük olması sınırlayıcıdır. Çalışmaya alınan olguların kan ve idrar eser element seviyelerinin literatürle karşılaştırılması çalışmayı kısıtlamaktadır. Daha geniş serilerde karşılaştırmalı çalışmalar için ön çalışma olarak sunumu yapılmıştır.

### SONUÇ

Pektus barlı olgularda bar kalış süresi sonunda alınan serum ve idrar örneklerinde Fe, Cr ve Ni seviyelerine bakılmış, özellikle serumda Cr, idrarda Fe ve Cr seviyesinde artış saptanmıştır. İdrar Fe atılımının artırılarak serum Fe seviyesinin normal tutulması sağlanabilmiş, ancak idrar Cr atılımı artmasına rağmen serum Cr seviyesi yüksek bulunmuştur.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Bu çalışmada çıkar çatışması yoktur.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** There is no conflict of interest in this study.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

### KAYNAKLAR

1. Kajzer A, Kajzer W, Dzielicki J. et al. The study of physicochemical properties of stabilizing plates removed from the body after treatment of pectus excavatum. Acta of Bioengineering and Biomechanics. 2015; 17: 35-42.
2. Alonso Rubio JCG, Alonso MC, Clemente MA, et al. Determination of metallic traces in kidneys, livers, lungs and spleens of rats with metallic implants after a long implantation time. Journal of Materials Science: Material in Medicine; Jan 2008, Vol.19 Issue 1, 369-75.
3. Avino P, Capannesi G, Manigrasso M, et al. Element assessment in whole blood, serum and urine of three Italian healthy sub-populations by INAA. Microchemical Journal, 2011, Nov 1; 99: 548-55.
4. Pazzaglia UE, Minoia C, Gualtieri I, et al. Metal ions in body fluids after arthroplasty. Acta Orthop. Scand. 1986 Oct; 57: 415-8.
5. Chassot E, Ouadedesse H, Barbotteau Y, et al. Tentative for trace elements evaluation by PIXE method versus depth in soft tissues near metallic implants. Journal of Trace and Microprobe Techniques, 2002, Vol.20: 571-80.
6. Graham JA, Gardner DE, Waters MD, et al. Effect of trace metals on phagocytosis by alveolar macrophages. Infection and immunity. 1975 Jun 1; 11: 1278-83.
7. Lopez GD. Biodeterioration and corrosion of metallic implants and prostheses. Medicina. 1993; 53: 260-74.
8. Krischak GD, Gebhard F, Mohr W, et al. Difference in metallic wear distribution released from commercially pure titanium compared with stainless steel plates. Arch Orthop Trauma Surg. 2004, Mar 1; 124: 104-13.
9. Zhou Z, Liu X, Liu Q, et al. Evaluation of the potential cytotoxicity of metals associated

- with implanted biomaterials. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 2008, Dec 23; 39: 81-91.
10. Fraga G, Cesar. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. *Molecular Aspect of Medicine*. 2005, Aug 1; 26: 235-44.
  11. Michel R, Hofmann J, Löer F, et al. Trace element burdening of human tissues due to the corrosion of hip – joint prostheses made of cobalt-chromium alloys. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1984, June 1; 103: 85-95.
  12. Rushing GD, Goretsky MJ, Gustin T, et al. When it is not an infection: metal allergy after the Nuss procedure for repair of pectus excavatum. *Journal of pediatric surgery*. 2007, Jan 1; 42: 93-7.
  13. Shah B, Cohee A, Deyerle A, et al. High rates of metal allergy amongst Nuss procedure patients dictate broader pre-operative testing. *Journal of pediatric surgery*. 2014 Mar 1; 49: 451-4.
  14. Fortmann C, Göen T, Krüger M, et al. Trace metal release after minimally-invasive repair of pectus excavatum. *PloS one*. 2017 Oct 12; 12: e0186323.
  15. Cundy TP, Kirby CP. Serum metal levels after minimally invasive repair of pectus excavatum. *Journal of pediatric surgery*. 2012 Aug 1; 47: 1506-11.
  16. Kim YJ, Kassab F, Berven SH, et al. Serum levels of nickel and chromium after instrumented posterior spinal arthrodesis. *Spine*. 2005 Apr 15; 30: 923-6.
  17. Nwashindi A, Dim EM. Adverse effects of nickel in transosseous wires and surgical implants: literature review. *Nigerian journal of medicine: journal of the National Association of Resident Doctors of Nigeria*. 2014; 23: 335-43.
  18. Falagiani P et al. Systemic nickel allergy syndrome (SNAS): A review. *Rev Port Immunoalergologia* 2008; 16: 135-47.