

Vida Šet<sup>1</sup>, Simon Herman<sup>2</sup>, Marko Macura<sup>3</sup>

## Resorbilni osteosintetski materiali

### *Resorbable Osteosynthetic Materials*

#### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: biorazgradljivost, osteosinteza, titanijeve zlitine, magnezijeve zlitine, razgradljivi polimeri, interferenčni vijaki

Za osteosintezo danes najpogosteje uporabljamo titanijeve zlitine ali nerjaveče jeklo, izjemoma tudi zlitine kobalta in kroma. Modul elastičnosti teh materialov je večji od modula elastičnosti kosti, zato se na kost ne prenese dovolj obremenitve, kar lahko v nekaj letih pripelje do resorpcije kosti. Ker je pogosto potrebna odstranitev osteosintetskega materiala, so začeli razvijati biorazgradljive vsadke, ki se v telesu po ustreznem času (ko je zlom zadostno zaceljen) razgradijo in resorbirajo. Možni kandidati za biorazgradljive vsadke so: magnezijeve zlitine, keramika iz kalcijevega fosfata in sintetični polimeri. Poleg razgradnje v organizmu je dodatna prednost novejših materialov nižji modul elastičnosti, ki je bližji kostnemu. Novi vsadki povzročajo tudi manj motenj pri preiskavah z magnetno resonanco. Po dosedanjih raziskavah naj bi bili uspešnost fiksacije, celjenje zloma, funkcionalni izid in pogostost zapletov ob uporabi novih materialov večinoma primerljivi s titanijevimi. Cena razgradljivih vsadkov je višja, na njihovo stroškovno učinkovitost pa močno vpliva pogostost odstranjevanja kovinskih vsadkov. Zaenkrat imamo na voljo premalo raziskav, ki bi nedvoumno pokazale, kakšna je usoda biorazgradljivega osteosintetskega materiala v zdravljenju zlomov, potrebne pa so tudi izboljšave biorazgradljivih interferenčnih vijakov, ki so v rabi pri operativni oskrbi strganih križnih vezi in so trenutno najbolj uporabljan biorazgradljivi vsadek.

#### ABSTRACT

KEY WORDS: biodegradability, osteosynthesis, titanium alloys, magnesium alloys, degradable polymers, interference screws

Commonly used metallic osteosynthetic materials include titanium alloys, stainless steels and cobalt-chromium-based alloys. As a result of high modulus of elasticity of metal implants versus bone, the implant compensates a large part of the mechanical stresses applied to the bone, which leads to bone resorption. A second operation is often necessary to remove the implants. Scientists developed new materials, which are degraded *in vivo* after a fracture is healed. Potential candidates for biodegradable implants are: magnesium alloys, calcium phosphate ceramics and polymers. Besides their biodegradability,

<sup>1</sup> Vida Šet, dr. med., Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska ulica 10, 4000 Kranj; vida.set.24@gmail.com

<sup>2</sup> Asist. mag. Simon Herman, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup> Asist. Marko Macura, dr. med., Klinični oddelek za travmatologijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

their additional advantage is lower modulus of elasticity. New materials also cause less interference at magnetic resonance imaging. According to research, fixation and fracture healing as well as functional outcome and complication rate shall be approximately comparable to titanium. Degradable implants are more expensive, therefore cost/benefit ratio is strongly influenced by the removal rate of metallic implants. Currently, there is lack of clinical research trials which would unambiguously show the fate of biodegradable osteosynthetic material for fracture treatment. Biodegradable interference screws for operative treatment of ruptured cruciate ligaments, which are currently most used biodegradable implants, need further improvement as well.

## UVOD

Pri zdravljenju večine zlomov uporabljamo titanijeve zlitine, nerjaveče jeklo ali zlitine s kobaltom in kromom (1). Težavo pri uporabi nerjavečega jekla ter zlitin kobalta in kroma predstavlja pojav korozije v telesu, zaradi česar se iz osteosintetskega materiala sproščajo nikelj, kobalt in krom (2). Modul elastičnosti nerjavečega jekla ter zlitin kobalta in kroma je večji od modula elastičnosti kosti, zato se na kost ne prenese dovolj obremenitve, kar v nekaj letih pripelje do resorpcije kosti in razrahljanja osteosintetskega materiala (3). Navadno za osteosintezo izberemo materiale s titanijevo osnovo, saj imajo veliko čvrstost, nizko gostoto (veliko specifično čvrstost), so odpornejši na korozijo, v telesu so inertni, v primerjavi z ostalimi materiali pa so tudi bolj biokompatibilni, imajo nižji modul elastičnosti in veliko zmožnost povezovanja s kostmi in drugimi tkivi (4). Iz titanijevih zlitin se lahko sproščata škodljiva aluminij in vanadij (1). Titan je slabše odporen na strižne sile, poleg tega pa se pri drgnjenju s seboj/drugimi materiali obrabi (5). Debris, ki nastane pri trenju, lahko povzroči vnetno reakcijo, ta pa vodi v bolečino in razrahljanje vsadka zaradi osteolize (6). Novejši material je nitinol, zlitina niklja in titanija, ki ima oblikovni spomin, boljšo biokompatibilnost, superplastičnost in dobro podajnost, njegov modul elastičnosti pa je bolj podoben kostnemu (7).

Po vstavitvi osteosintetskega materiala so pogosto potrebne odstranitvene operacije, ki za bolnika predstavljajo dodatno tveganje, za zdravstvo pa dodatne stroške, zato se je pojavila želja po materialu, ki se bo začel razgrajevati in izgubljati svojo čvrstost hkrati s celjenjem kosti (8).

## ŽELENE LASTNOSTI NOVIH MATERIALOV

Biorazgradljivi materiali morajo po opravljeni nalogi v telesu brez sledu razpasti, ne smejo biti toksični ali povzročiti neprimerne močnega škodljivega odziva. Biti morajo preprosti za oblikovanje, imeti sprejemljiv rok uporabe, hkrati pa morajo omogočati tudi enostavno sterilizacijo. Imeti morajo primerne mehanične lastnosti (čvrstost in elastičnost), ki naj se med razgradnjo počasi izgublja, tako da se mehanične obremenitve v vse večji meri prenašajo na novonastalo kost (9). Ustrezne morajo biti tudi oblika in površinske lastnosti vsadka, hitrost razpadanja in z njo povezane spremembe zgradbe in površine, biokompatibilni pa morajo biti tudi stranski produkti razpada. Vsadek ne sme povzročiti resorpcije kosti ali nastanka vezivne kapsule, saj to lahko vodi do razrahljanja, nabiranja tekočine in ponovnega zloma (8). Možni kandidati za biorazgradljive vsadke so: magnezijeve zlitine, keramika iz kalcijevega fosfata in polimeri (10–12).

## **BIORAZGRADLJIVI MATERIALI Magnezij in njegove zlitine**

Magnezijevi materiali, med katerimi se zlasti intenzivno proučujejo zlitine AZ91, AM50, LAE442, WE43 in Mg-Y-RE, imajo znatno nižji modul elastičnosti kot titanijevi, zaradi česar so njihove mehanične lastnosti bolj podobne kosti (13). So tudi nekajkrat močnejši v primerjavi s polimeri, hkrati pa so prožnejši in imajo višji raztezak, kar zmanjša tveganje za zlom vsadka med operacijo (14). Magnezij je v primerjavi s titanom in jeklom tudi izjemno lahek (15). Magnezijevi materiali so dokazano biokompatibilni in vodijo v dober gostiteljev odziv (16). Spodbujajo tudi nastajanje kostnine, zaradi česar se dobro integrirajo v kost in potencialno omogočijo popolno regeneracijo po svojem razpadu (14). Prednost magnezijevih materialov je tudi v tem, da v primerjavi z drugimi kovinami povzročajo manj motenj pri MRI (14). Z zasnovanjem porozne mikrostrukture materiala lahko dosežemo mehanične lastnosti, podobne trabekularni kostnini (17).

Hitrost razpadanja čistega magnezija in enostavnih zlitin (npr. zlitin z aluminijem in cinkom, kot sta AZ31 in AZ91) je prehitra, da bi omogočila zadostno celjenje zloma, kar pa ne velja za novejša zlitine (npr. LAE442), ki razpadajo počasneje (18). Hitrost razpada lahko prilagajamo s prevlekami in površinsko obdelavo, za izboljšanje lastnosti materiala pa v zlitine dodajamo cink, aluminij, itrij, srebro, cirkonij, neodimij ali mangan (14). Pri razgradnji nastaja plinasti vodik, ki pa ne privede do stranskih učinkov, če podkožne plinske žepce odstranimo z brizgo (18).

Na velik potencial magnezijevih zlitin opozarja tudi raziskava Castellanija in sodelavcev, ki je primerjala magnezijevo zlitino (Mg-Y-Nd-HRE) s titanijevo (Ti-6Al-7Nb). Pri magnezijevih vsadkih je bila čvrstost stika med vsadkom in kostjo večja, mikrožariščni CT pa je pokazal tudi večji odziv kostnine (večje področje stika med vsadkom in kost-

jo ter večjo prostornino trabekularne kostnine na celotno prostornino tkiva), kar podpira hipotezo o osteokonduktivni aktivnosti magnezija (19). Do povečanega kostnega odziva naj bi prišlo zaradi lokalne alkalozе ob raztapljanju  $Mg(OH)_2$  ali lokalne koncentracije magnezijevih ionov (20).

## **Biorazgradljivi polimeri**

Biorazgradljivi polimeri so lahko naravne ali sintetičnega izvora (21). Naravni polimeri (npr. kolagen, hialuronska kislina, bakterijska poli- $\gamma$ -glutaminska kislina in poli-3-hidroksibutirat itd.) lahko močno posnemajo biološko okolje, vendar pa jih zaenkrat še ne znamo preoblikovati v dovolj močne fiksacijske pripomočke (21). Prednost sintetičnih polimerov je v nadzorovani in ponovljivi molekularni strukturi ter v neimunogenosti (8). Za medicinsko uporabo se preučujejo predvsem naslednje skupine polimerov: poliestri, polianhidridi, poli(ortoestri), polifosfazeni, poliamidi in poliuretani (22, 23). Najbolje raziskani razgradljivi sintetični polimeri so poli- $\alpha$ -hidroksi kisline (24). Med slednjimi so najbolj preučevane poliglikolid (PGA,  $(C_2H_2O_2)_n$ , npr. Vicryl®), polilaktid (PLA,  $(C_3H_4O_2)_n$ ) in njuni kopolimeri, pa tudi polidioksanon (PDS,  $(C_4H_5O_3)_n$ ) in poli- $\epsilon$ -kapolakton (PCL,  $(C_6H_{10}O_2)_n$ ) (8). Za raziskovalce so zanimivi tudi bakterijski poliestri ali polihidroksialkanoati, ki bi jih lahko pridobivali iz obnovljivih virov, vendar pa je njihova proizvodnja zaenkrat še draga (22).

Polimeri so v telesu podvrženi kemičnemu razpadu, in sicer najpogosteje hidrolizi, nekateri pa tudi oksidaciji (8). Razgrajujejo jih lahko tudi encimi – bodisi encimi iz v rani prisotnih fagocitov, makrofagov in nevtrofilcev, bodisi specifični encimi (slednje dosežemo z vgradnjo na encim občutljivega segmenta v verigo polimera) (8, 25). Razgradnjo delimo v tri stopnje: prva je »kvazistabilna« stopnja, v kateri teža, oblika, mehanične lastnosti in strukturna integriteta ostajajo konstantne, sledi stop-

nja izgube čvrstosti, za katero je značilno manjšanje modula elastičnosti brez večje izgube snovi ali strukture, tretja pa je stopnja strukturnih motenj, v kateri opazamo znatno izgubo snovi in ki traja do popolnega izginotja materiala (8).

V primerjavi s kovinami imajo polimeri nižji modul elastičnosti, vendar pa so bolj podvrženi deformaciji in stresni relaksaciji, ki povzročata razrahljanje in s tem večjo mobilnost zloma (26). Če želimo doseči čvrstost, primerljivo s titanom, morajo biti polimerni vsadki večji (27). S tem se težje izognemo avtokatalitičnemu razpadu, hkrati pa so veliki vsadki neprimerni za nekatere poškodbe (npr. v kirurgiji roke) (8). Black je v svoji knjigi o biorazgradljivih materialih, izdani 1992, objavil tabelo s primerjavo mehaničnih lastnosti in lastnosti razgradnje biorazgradljivih polimerov v primerjavi s kostjo, keramiko in kovinami (28).

Začetne študije niso pokazale značilnih razlik med titanijevimi in polimernimi vsadki (29). Do pogostejših zlomov polimernih vsadkov je prihajalo zaradi zahtevnejšega ravnanja z njimi, vendar pa je pogostost zlomov upadla, ko so se kirurgi navadili ravnanja z njimi (30).

Sterilizacija polimernih vsadkov je v primerjavi s kovinskimi zapletenejša in se jo da izvesti samo enkrat (8). Tudi razgradljive polimerne vsadke kolonizirajo bakterije, vendar pa je verjetno možnost okužbe v primerjavi s kovinskimi vsadki večja (odvisno od bakterijskega seva) (8). Ob uporabi razgradljivih polimerov (predvsem starejših, kristaliničnih – PGA, poli-L-laktid (PLLA)) se lahko razvije reakcija organizma na tujek, vendar je ta pojav z razvojem novejših polimerov (poli-(L-laktid)-koglikolid in drugi kopolimeri) minimaliziran (8).

## **PRIMERJAVA BIORAZGRADLJIVIH IN TITANIJEVIH VSADKOV**

### **Primerjava izida zdravljenja**

Jainandunsing in sodelavci so povzeli rezultate randomiziranih in kvazirandomiziranih

poskusov, objavljenih do začetka leta 2004, ki so primerjali biorazgradljive osteosintetske materiale s titanijevimi ali jeklenimi (31). Ugotovili so, da pri primerjavi funkcionalnega izida, pogostosti okužb in drugih zapletov med biorazgradljivimi in titanijevimi/jeklenimi materiali ni statističnih razlik, pogostost ponovnih operacij pa je ob uporabi biorazgradljivih materialov nižja (31). Opozorili so na pomanjkanje študij stroškovne učinkovitosti, ki bi upravičile/ovrgle rabo biorazgradljivih osteosintetskih materialov v klinični praksi (31).

V zadnjih desetih letih je bilo objavljenih nekaj novejših študij, ki so ugotovljale uspešnost biorazgradljivih materialov pri zdravljenju zlomov gležnja, petnice, zapestnih kosti, dlančnic, zlomov glavice koželjnice s premikom, suprakondilarnih zlomov nadlahtnice, rekonstrukciji križnih vezi in zdravljenju haluksa valgusa (32–53). Večina študij je ugotovila, da z biorazgradljivimi materiali lahko dosežemo zadostno fiksacijo kosti in ustrezno celjenje zloma; ob primerjavi s titanijevim osteosintetskim materialom so se biorazgradljivi večinoma izkazali za enakovredne, po nekaterih študijah pa celo za boljše (32–53). V nekaterih izmed študij so ugotovili, da so biorazgradljivi materiali biokompatibilni in ne povzročajo posebnih zapletov, nekaj pa jih je poročalo o pogostejših reakcijah organizma na tujek (32–53).

Van Bakelen je leta 2014 objavil obširno primerjavo biorazgradljivih in titanijevih vsadkov v maksilofacialni kirurgiji (54). Ugotovil je, da je bilo celjenje kosti primerljivo ob uporabi obeh materialov, vendar pa je bilo pogosteje potrebno odstraniti biorazgradljive vsadke kot titanijeve; v prvih dveh letih po operaciji je bilo tveganje za odstranitev biorazgradljivega vsadka 2,2-krat večje v primerjavi s titanijevimi (54). Razlog za odstranitev je bil večinoma nastanek abscesa, najverjetneje zaradi reakcije organizma na tujek, ko je vsadek začel razpadati (54). V zgodnjih fazah po operaciji vsadek obda

le fibrozna ovojnica, z razpadanjem materiala pa začnejo nastajati majhni delci, ki so podvrženi fagocitozi in sprožijo reakcijo organizma na tujek (55). Na področju rokovanja z materialom (prilagoditev plošče, vrtnje, vstavljanje vijakov) so se biorazgradljivi vsadki obnesli slabše od titanijevih (54).

### Stroškovna primerjava

Juutilainen in sodelavci so že leta 1997 objavil raziskavo, v kateri so primerjali stroške zdravljenja zloma gležnja s kovinskimi in biorazgradljivimi vsadki. Ugotovili so, da je cena razgradljivih vsadkov višja od kovinskih, znaten del stroškov pri uporabi kovinskih materialov pa prispevajo stroški njihove odstranitve. Končni stroški (tudi ob upoštevanju dejstva, da osteosintetskega materiala ne odstranjujemo vedno), so bili nižji ob uporabi razgradljivih vsadkov. Tabela 1 prikazuje stroške, ki nastanejo pri zdravljenju z različnimi materiali (dva polimera, kovina) (56).

S podobnimi raziskavami so se že pred njim ukvarjali Böstman in sodelavci, ki so razvili tudi formulo za izračun povprečnega pri-

hranka ob uporabi razgradljivih osteosintetskih materialov (57). Formula za izračun povprečnega prihranka: povprečni prihranek =  $C_{rem} \times RR - (C_{abs} - C_{met}) - (C_{com} \times CR)$ , kjer je  $C_{rem}$  = stroški odstranitve materiala,  $RR$  = pogostost odstranitve,  $C_{abs}$  = stroški razgradljivih vsadkov,  $C_{met}$  = stroški kovinskih materialov,  $C_{com}$  = dodatni stroški za metodo specifičnih zapletov (značilnih samo za razgradljive vsadke),  $CR$  = pogostost teh zapletov (57).

Böstman je v študiji, objavljeni leta 1996, primerjal stroške zdravljenja različnih zlomov z razgradljivimi oz. kovinskimi materiali (58). Ugotovil je, da na rezultate stroškovnih analiz močno vpliva pogostost odstranitve osteosintetskega materiala pri posamezni vrsti zloma (58). Razgradljivi materiali so bolj ekonomična izbira le v primeru, da je pogostost odstranitve kovinskega materiala višja od določene meje, izračunane za vsak tip obravnavanega zloma posebej (19 % za zlome dlančnic, 21 % za unimaleolarne zlome gležnja, 46 % za zlome olekranona in 53 % za trimaleolarne zlome gležnja) (58).

**Tabela 1.** Stroški zdravljenja z različnimi materiali v funtih (£) (56). SR-PGA – samoojačan poliglikolid (angl. *Self-reinforced Polyglycolide*), SR-PLLA – samoojačan poli-L-laktid (angl. *Self-reinforced Poly-L-lactide*).

	SR-PGA	SR-PLLA	Kovina
Operacija	1.140	1.140	1.140
Začetna bolnišnična oskrba	438,10	385	756,70
Bolniška odsotnost	1.484	1.997	1.513
<b>Stroški vsadkov</b>	<b>222,40</b>	<b>180</b>	<b>57,20</b>
Radiografske preiskave	73,30	65,80	95,90
Kontrolni pregledi	145,30	138,40	152,20
Odstranitev vijakov	0	0	189,60
Dan v bolnišnici	0	0	96,90
Odsotnost z dela	0	0	96,50
Odstranitev preostalih kovinskih vsadkov	0	0	157,60
Dan v bolnišnici	0	0	149,50
Odsotnost z dela	0	0	109,20
<b>Skupaj</b>	<b>3.503,10</b>	<b>3.906,20</b>	<b>4.514,30</b>

Novejša študija iz leta 2014 je primerjala stroške uporabe titanijevih in polimernih materialov za osteosintezo v maksilofacialni kirurgiji. Primerjavo so izvedli glede na predviden način zdravljenja (analiza ITT, angl. *Intention-To-Treat*) in glede na preje-to zdravljenje (analiza TR, angl. *Treatment-Received*). Analiza ITT je pokazala, da so titanijevi materiali cenejši in imajo boljši zdravstveni izid, z analizo TR pa so ugotovili, da so cenejši biorazgradljivi materiali, zdravstveni izid pa je boljši ob uporabi titanijevih. Do razlike v stroškovni učinkovitosti med obema analizama je prišlo zaradi medoperativnih zamenjav osteosintetskega materiala (titanijev v zameno za biorazgradljivega); ti pacienti so bili pri analizi ITT obravnavani v skupini z biorazgradljivim materialom, pri analizi TR pa v skupini s titanijevim. Menjavo razgradljivega osteosintetskega materiala za titanijevega so razložili z domnevo, da so kirurgi bolje seznanjeni s titanijevimi materiali in jim tudi bolj zaupajo (54).

### **Resorbilni interferenčni vijaki pri operativni oskrbi strganih križnih vezi**

Uporaba bioresorbilnih materialov se je razširila v športni travmatologiji in ortopedski športni medicini, morda tudi zaradi relativno majhnih obremenitev, ki jih morajo resorbilni materiali prenesti pri operativni oskrbi ligamentov.

Najpogosteje uporabljeni materiali za izdelavo interferenčnih resorbilnih vijakov so PLLA, polilaktidni stereokopolimeri in poliglikolidni kopolimeri. Ti materiali se med seboj razlikujejo glede biokompatibilnosti in načinov resorpcije. Velja, da se morajo resorbilni vijaki popolnoma resorbirati v 1–2 letih po vgradnji v kost. Vijaki, izdelani iz PLLA, se včasih niso popolnoma resorbirali niti po 3–5 letih, zato jih ne uporabljamo več.

Bioresorbilni vijaki imajo nekaj nespornih prednosti pred kovinskimi vijaki. Ena najpomembnejših je, da njihovo odstranje-

vanje pri morebitni revizijski operaciji ni potrebno. Če se do morebitne revizijske operacije ne resorbirajo popolnoma, pa moramo njihove ostanke seveda odstraniti. Za razliko od kovinskih vijakov ne povzročajo slikovnih motenj pri pooperativnem MRI. Ta njihova lastnost je zelo dobrodošla v diagnostiki pooperativnih bolečin, saj ne zabrišejo slike v svoji bližnji okolici in ne prikrijejo morebitne patologije s svojo senco.

Ti vijaki pa imajo kljub svojim prednostim tudi nekaj pomanjkljivosti. Vijaki, ki se hitro resorbirajo (poliglikonadni), lahko s tem dražijo okolna tkiva in povzročijo osteolizo in draženje sinovije. Draženje sinovije lahko sicer povzročijo tudi počasneje resorbilni vijaki, ki ob koncu resorpcije razpadejo na drobne kristale, ki povzročajo draženje. Praviloma to ne zahteva operativne intervencije. Viskoplastična deformacija se pojavlja pri vijakih, izdelanih iz poli-(D,L-laktida)-koglukolida in poli-D,L-laktida. Zaradi tega lahko izgubijo začetno čvrstost fiksacije in pri intenzivni vadbi lahko pride do zdrsa presadka križne vezi.

Kompozitni oz. sestavljeni materiali so najnovejši dosežek v izdelavi teh vijakov. Z dodatkom keramičnih sestavin (hidroksiapatit ali trikalcijev fosfat) dosežemo boljšo biokompatibilnost in osteokonduktivnost vijakov. Omenjeni keramični dodatki imajo namreč podobno mineralno zasnovo kot naravna kost. Po končani resorpciji vijaka lahko zato kost popolnoma pregradi mesto, kjer je bil prej vijak.

Raziskave na področju materialov in konstrukcije gredo v smeri čim bolj predvidljive resorbivnosti in postopne nadomestitve vijaka s kostjo po končani resorpciji. Ob tem morata biti zagotovljeni mehanska trdnost in zanesljivost tako pri sami vgradnji med operacijo kot pri kasnejši večme- sečni rehabilitaciji (59).

### **ZAKLJUČEK**

Prispevek v grobem povzema trenutno stanje na področju razvoja biorazgradljivih

osteosintetskih materialov. Še vedno je objavljenih premalo kliničnih raziskav, ki bi potrdile/ovrgle smiselnost uporabe biorazgradljivih materialov v travmatologiji. Če bi študije pokazale, da so pri določenih patologijah biorazgradljivi materiali klinično in stroškovno učinkovitejši od seda-

njih, bi se kirurgi verjetno priučili ravnanja z njimi in jih uvedli v klinično prakso. Zaenkrat je uporaba biorazgradljivih materialov razširjena le na področju izdelave interferenčnih vijakov pri rekonstrukcijah sklepnih vezi v športni travmatologiji in ortopedski športni medicini.

---

## LITERATURA

1. Geetha M, Singh AK, Asokamani R, et al. Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants – A review. *Prog Mater Sci.* 2009; 54: 397–425.
2. Okazaki Y, Gotoh E. Comparison of metal release from various metallic biomaterials in vitro. *Biomaterials.* 2005; 26: 11–21.
3. Teoh SH. Fatigue of biomaterials: a review. *Int J Fatigue.* 2000; 22 (10): 825–37.
4. Niinomi M. Recent metallic materials for biomedical applications. *Met Mater Trans A.* 2002; 33A (3): 477–86.
5. Miller PD, Holladay JW. Friction and wear properties of titanium. *Wear.* 1958; 2 (2): 133–40.
6. Laing PG, Ferguson Jr AB, Hodge ES. Tissue reaction in rabbit muscle exposed to metallic implants. *J Biomed Mater Res.* 1967; 1: 135–49.
7. Prymak O, Bogdanski D, Köller M, et al. Morphological characterization and in vitro biocompatibility of a porous nickel–titanium alloy. *Biomaterials.* 2005; 26: 5801–7.
8. Eglin D, Alini M. Degradable polymeric materials for osteosynthesis: tutorial. *Eur Cells Mater.* 2008; 16: 80–91.
9. Simon JA, Ricci JL, Di Cesare PE. Bioresorbable fracture fixation in orthopedics: a comprehensive review. Part I. Basic science and preclinical studies. *Amer J Orthop.* 1998; 26: 665–71.
10. Staiger MO, Pietak AM, Huadmai J, et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review. *Biomaterials.* 2006; 27: 1728–34.
11. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements. *Injury.* 2000; 31: 37–47.
12. Gogolewski S. Bioresorbable polymers in trauma and bone surgery. *Injury.* 2000; 31: 28–32.
13. Hort N, Huang Y, Fechner D, et al. Magnesium alloys as implant materials – principles of property design for Mg–RE alloys. *Acta Biomater.* 2010; 6: 1714–25.
14. Farraro KF, Kim KE, Woo SLY, et al. Revolutionizing orthopaedic biomaterials: The potential of biodegradable and bioresorbable magnesium-based materials for functional tissue engineering. *J Biomech.* 2014; 47: 1979–86.
15. DeGarmo PE. *Materials and processes in manufacturing.* 5th ed. New York: Collin Macmillan; 1979.
16. Zhang E, Xu L, Yu G, et al. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation. *J Biomed Mater Res A.* 2009; 90A: 882–93.
17. Wei J, Jia J, Wu F, et al. Hierarchically microporous/macroporous scaffold of magnesium–calcium phosphate for bone tissue regeneration. *Biomaterials.* 2010; 31: 1260–9.
18. Witte F, Kaese V, Haferkamp H, et al. In vivo corrosion of four magnesium alloys and the associated bone response. *Biomaterials.* 2005; 26: 3557–63.
19. Castellani C, Lindtner RA, Hausbrandt P, et al. Bone–implant interface strength and osseointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control. *Acta Biomater.* 2011; 7: 432–40.
20. Janning C, Willbold E, Vogt C, et al. Magnesium hydroxide temporarily enhancing osteoblast activity and decreasing the osteoclast number in peri-implant bone remodelling. *Acta Biomater.* 2010; 6 (5): 1861–8.

21. Bonzani IC, George JH, Stevens MM. Novel materials for bone and cartilage regeneration. *Curr Opin Chem Biol.* 2006; 10: 568–75.
22. Chandra R, Rustgi R. Biodegradable polymers. *Progr Polym Sci.* 1998; 23: 1273–35.
23. Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices. *Biomaterials.* 2000; 21: 2335–46.
24. Vert M. Aliphatic polyesters: Great degradable polymers that cannot do everything. *Biomacromolecules.* 2005; 6: 538–46.
25. Rockwood DN, Woodhouse KA, Fromstein JD, et al. Characterization of biodegradable polyurethane micro-fibers for tissue engineering. *J Biomed Sci Polym.* 2007; 18 (6): 743–58.
26. Claes LE. Mechanical characterization of biodegradable implants. *Clin Mater.* 1992; 26: 1553–67.
27. Waris E, Ashammakhi N, Raatikainen T, et al. Self-reinforced bioabsorbable versus metallic fixation systems for metacarpal and phalangeal fractures: a biomechanical study. *J Hand Surg.* 2002; 27: 902–9.
28. Black J. *Biological performance of materials: fundamentals of biocompatibility.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1992.
29. Matthew IR, Frame JW. Policy of consultant oral and maxillofacial surgeons toward removal of miniplate components after jaw fracture fixation: pilot study. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 37: 110–12.
30. Eppley BL, Morales L, Wood R, et al. Resorbable PLLA-PGA plate and screw fixation in pediatric craniofacial surgery: Clinical experience in 1883 patients. *Plast Reconstr Surg.* 2004; 114: 850–56.
31. Jainandunsing JS, van der Elst M, van der Werken CC. Bioresorbable fixation devices for musculoskeletal injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: 1–43.
32. Aryan HE, Lu DC, Acosta Jr FL, et al. Bioabsorbable anterior cervical plating: initial multicenter clinical and radiographic experience. *Spine.* 2007; 32 (10): 1084–8.
33. Nabhan A, Ishak B, Steimer O, et al. Comparison of bioresorbable and titanium plates in cervical spinal fusion: early radiologic and clinical results. *J Spinal Disord Tech.* 2009; 22 (3): 155–61.
34. Zhang J, Ebraheim N, Lausé GE, et al. A comparison of absorbable screws and metallic plates in treating calcaneal fractures: a prospective randomized trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012; 72 (2): E106–10.
35. Sun H, Luo CF, Zhong B, et al. A prospective, randomised trial comparing the use of absorbable and metallic screws in the fixation of distal tibiofibular syndesmosis injuries mid-term follow-up. *Bone Joint J.* 2014; 96-B (4): 548–54.
36. Kaeding C, Farr J, Kavanaugh T, et al. A prospective randomized comparison of bioabsorbable and titanium anterior cruciate ligament interference screws. *Arthroscopy.* 2005; 21 (2): 147–51.
37. Drogset JO, Straume LG, Bjørkmo I, et al. A prospective randomized study of ACL-reconstructions using bone-patellar tendon-bone grafts fixed with bioabsorbable or metal interference screws. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2011; 19 (5): 753–9.
38. Nielson DL, Young NJ, Zelen CM. Absorbable fixation in forefoot surgery: a viable alternative to metallic hardware. *Clin Podiatr Med Surg.* 2013; 30 (3): 283–93.
39. Joukainen A, Partio EK, Waris P, et al. Bioabsorbable screw fixation for the treatment of ankle fractures. *J Orthop Sci.* 2007; 12 (1): 28–34.
40. Prokop A, Helling HJ, Hahn U, et al. Biodegradable implants for Pipkin fractures. *Clin Orthop Relat Res.* 2005; 432: 226–33.
41. Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, et al. Biodegradable magnesium-based screw clinically equivalent to titanium screw in hallux valgus surgery: short term results of the first prospective, randomized, controlled clinical pilot study. *Biomed Eng Online.* 2013; 12: 62.
42. Qi L, Chang C, Xin T, et al. Double fixation of displaced patella fractures using bioabsorbable cannulated lag screws and braided polyester suture tension bands. *Injury.* 2011; 42 (10): 1116–20.
43. Kaukonen JP, Lamberg T, Korkala O, et al. Fixation of syndesmotic ruptures in 38 patients with a malleolar fracture: a randomized study comparing a metallic and a bioabsorbable screw. *J Orthop Trauma.* 2005; 19 (6): 392–5.
44. Rangdal S, Singh D, Joshi N, et al. Functional outcome of ankle fracture patients treated with biodegradable implants. *Foot Ankle Surg.* 2012; 18 (3): 153–6.
45. Ye T, Chen A, Yuan W, et al. Management of grade III open dislocated ankle fractures: combined internal fixation with bioabsorbable screws/rods and external fixation. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2011; 101 (4): 307–15.
46. Noh JH, Roh YH, Yang BG, et al. Outcomes of operative treatment of unstable ankle fractures: a comparison of metallic and biodegradable implants. *J Bone Joint Surg Am.* 2012; 94 (22): e166.
47. Zhao L, Li Y, Chen A, et al. Treatment of type C pilon fractures by external fixator combined with limited open reduction and absorbable internal fixation. *Foot Ankle Int.* 2013; 34 (4): 534–42.



48. Weppe F, Magnussen RA, Lustig S, et al. A biomechanical evaluation of bicortical metal screw fixation versus absorbable interference screw fixation after coracoid transfer for anterior shoulder instability. *Arthroscopy*. 2011; 27 (10): 1358–63.
49. van Manen CJ, Dekker ML, van Eerten PV, et al. Bio-resorbable versus metal implants in wrist fractures: a randomised trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2008; 128 (12): 1413–7.
50. Ya'ish F, Bailey CA, Kelly CP, et al. Bioabsorbable fixation of scaphoid fractures and non-unions; analysis of early clinical outcomes. *Hand Surg*. 2013; 18 (3): 343–9.
51. Helling HJ, Prokop A, Schmid HU, et al. Biodegradable implants versus standard metal fixation for displaced radial head fractures. A prospective, randomized, multicenter study. *J Shoulder Elbow Surg*. 2006; 15 (4): 479–85.
52. Givissis PK, Stavridis SI, Papagelopoulos PJ, et al. Delayed foreign-body reaction to absorbable implants in metacarpal fracture treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468 (12): 3377–83.
53. Fu D, Xiao B, Yang S, et al. Open reduction and bioabsorbable pin fixation for late presenting irreducible supracondylar humeral fracture in children. *Int Orthop*. 2011; 35 (5): 725–30.
54. van Bakelen N. Biodegradable versus titanium plates and screws in maxillofacial surgery [internet]. Groningen: University of Groningen. 2014 [citirano 2014 Dec 10]. Dosegljivo na: [irs.ub.rug.nl/dbi/5369db7b5f033](http://irs.ub.rug.nl/dbi/5369db7b5f033)
55. Bergsma JE, de Bruijn WC, Rozema FR, et al. Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws. *Biomaterials*. 1995; 16: 25–31.
56. Juutilainen T, Pätäälä H, Ruuskanen M, et al. Comparison of costs in ankle fractures treated with absorbable or metallic fixation devices. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1997; 116 (4): 204–8.
57. Böstman O. Economic considerations on avoiding implant removals after fracture fixation by using absorbable devices. *Scan J Soc Med*. 1994; 22: 41–5.
58. Böstman OM. Metallic or absorbable fracture fixation devices: a cost minimization analysis. *Clin Orthop*. 1996; 329: 233–9.
59. Strobel MJ, Zantop T. Graft fixation. In: Strobel MJ, Zantop T. *The anterior cruciate ligament, anatomy, evaluation, operative technique*. Tuttlingen: Verlag Endo Press; 2010. p. 169–256.

Prispelo 27. 11. 2015