



## Partikül hastalığı

### Particle disease

Çetin Önder, Osman Aynacı, Servet Kerimoğlu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Trabzon

Periprotetik osteoliz, ilk olarak Charnley tarafından 1975 yılında kemiğin kistik erozyonu olarak tanımlanmıştır. O tarihten itibaren in vitro, hayvan ve gözden geçirme çalışmalarıyla geniş bir şekilde araştırılmaktadır. Periprotetik osteolizis sonucu oluşan aseptik gevşeme, kalça implant başarısızlığının önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. Yük taşıyan yüzeylerden dökülen partiküller, periprotetik osteolizis oluşumunda majör bir rol oynar ki bunda mekanik faktörlerde etkilidir. Aşınma partiküllerinin periprotetik osteolize neden olmasını sağlayan keskin mekanizma halen tam olarak bilinmemektedir ve aktif bir çalışma konusu olarak kalmaktadır. Bileşim, biçim, boyut ve sayı gibi partikül özelliklerinin genel hücre ve doku yanıtı üzerinde anlamlı ölçüde etkili olduğu kabul edilmektedir. Korozyon ürünlerinin oluşumu da klinik açıdan anlamlı bir sorundur ve doğuştan gelen ve kazanılmış immün yanıtındaki bireysel değişkenlikler önem taşımaktadır ancak henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Son on yılda daha genç hastalara yapılan artroplastisi sayısındaki artıştan dolayı protez yüzeylerinin aşınma partiküllerinin biyolojik etkinlikleri daha iyi anlaşılmıştır, bu nedenle daha az aşınan materyallerin üretilmesi önemli hale gelmiştir. Bu yazıda, bu değişik yük taşıyıcı materyal tiplerine ait aşınma partiküllerinin biyolojik aktivitesinin ele alındığı literatür konusunda bir inceleme sunulmaktadır.

Anahtar sözcükler: Aseptik gevşeme; korozyon; periprotetik osteoliz; aşınma partikülleri.

Periprotetic osteolysis was first described as a cystic erosion of bone by Charnley in 1975. Since then it has been widely studied in vitro, animal and retrieval studies. Aseptic loosening resulting from periprotetic osteolysis continues to be an important cause of hip implant failure. Wear particles from the bearing surfaces play a major role in initiating periprotetic osteolysis, which is also potentiated by mechanical factors. The precise mechanism by which wear particles induce periprotetic osteolysis have not been fully elucidated and remain an active subject of research. Particle characteristics such as composition, size, shape and number are recognized to significantly affect the overall cell and tissue response. The production of corrosion products also is a clinically significant issue, and individual variability in innate and adaptive immune responses is important but not yet completely defined. The increasing number of arthroplasty that is performed on younger patients in last decades and a better understanding of the biological activity of the wearing particles in the weight bearing surfaces have made the development of a lesser corrosive materials more important. This paper presents a review of the literature that addresses the biologic activity of wear particles from these different types of bearing materials.

Key words: Aseptic loosening; corrosion; periprotetic osteolysis; wear particles.

İlk total kalça artroplastisi başarısızlıklarının büyük çoğunluğu enfeksiyon sonucuydu. Son yıllarda gelişen ameliyat sırası profilaktik antibiyotikleri ile birlikte, modern aseptik cerrahi teknik ve ameliyat koşulları ameliyat sonrası enfeksiyon oranını önemli ölçüde azaltmıştır. Son 20 yılda artroplastinin ömrünü en çok aseptik gevşemeler belirlemeye başlamıştır.<sup>[1,2]</sup>

Çimentolu artroplastilerdeki aseptik gevşemelerin, bir zamanlar vücudun çimentoya biyolojik yanıtına bağlı olduğu düşünülüyordu ve bu duruma 'çimento hastalığı' adı verilmişti.<sup>[3]</sup> Bu, çimentosuz protezlerin gelişmesine neden olan birçok faktörden biriydi. Çimentosuz protezlerin kullanılmaya başlanmasından sonra da çimentosuz implantların çevresinde

periprostetik kemik rezorbsiyonu olması protezli eklemlerde, protezlerden kaynaklanan partikül debrisinin çimento olsun olmasın osteolizi stimüle edebileceğini göstermiştir. Partikül debrisinin tipleri son 20 yılda geniş ve detaylı araştırılmaktadır.<sup>[4-6]</sup>

Metal üstü polietilen insertler total kalça replasmanlarında kırk yıldır yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak yüksek miktarda polietilen partiküller çevre yumuşak dokuda saptanmıştır ki bu partiküller kemik rezorbsiyonu ve aseptik gevşemeye bağlı implant başarısızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Polietilenin karakteristiğini değiştirmek için yıllar içinde çeşitli denemeler yapılmıştır. Bunlar içinde karbon fiber kullanımı, ısı ile presleme ve son olarak kimyasal çaprazlama bulunmaktadır. Çapraz bağlantılı (Cross-link) polietilen üzerinde (highly crosslinked polyethylene; HXPE) güçlü bir çalışma ve klinik ilgi bulunmaktadır. Ancak bu jenerasyon polietilene karşı biyolojik yanıtla ilgili fazla bir bilgi bulunmamaktadır. Metal-metal ve seramik-seramik kombinasyonların kullanımı aşınmanın sert malzemelerde azalacağı fikrine dayanmaktadır. Her ne kadar metal-metal kombinasyonundaki volümetrik aşınma oranları geleneksel polietilen kombinasyondan düşük olsa da aşınan partiküllerin boyutunun küçük oluşu ve korozyon ürünlerinin salınması biyolojik yanıt endişelerini artırmaktadır. Alumina (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>- alüminyum oksit), zirconia (ZrO<sub>2</sub>- zirkonyum oksit) ve seramikler düşük sürtünme katsayıları, yüksek oranda ıslaklanabilmeleri ve kimyasal stabiliteleri ile ayrıca yüksek oranda sertlikleri ve mükemmel yüzey cilasının yanı sıra gerilmeye ve aşınmaya olan dirençleri nedeniyle ilgi çekici hale gelmiştir. Ancak kemiğe oranla çok yüksek elastisite katsayılarının olması ve kırılabilirlikleri endişeleri artırmaktadır.<sup>[6-10]</sup>

Partikül hastalığı olarak bilinen ve implant yetersizliğinde etkili olan aşınan partiküllerin biyolojik aktiviteleri ile ilgili bilgiler eklem replasmanı cerrahisini uygulayan tüm hekimler tarafından iyi bilinmelidir.

### PARTİKÜLLERİN OLUŞUMU

Artroplastide partikül debrisin oluşumu iki farklı yolla oluşur; korozyon ve aşınma. Korozyon metalin elektrokimyasal çözünmesi anlamına gelir. Aşınma birbirlerine değen yüzeylerin hareketleri sonucu madde uzaklaşması olarak tanımlanır. Aşınma; abrazyon (çizilme), adhezyon (törpüleme) ve yorgunluk gibi çeşitli mekanizmalar ile olabilir ve aşınma partiküllerinin oluşmasıyla sonuçlanır.<sup>[10,11]</sup> Abrziv aşınma, mikroskopik düzensizliği olan iki yüzey temas sırasında birbirleri üzerinden kaydıklarında ortaya çıkar. Bu etkileşim iki maddenin genellikle daha yumuşak olanından aşınma partiküllerinin kopmasına yol açar.

Üçüncü bir cisim varlığında daha büyük yüzey alanı veya daha büyük düzensizlik oluşur ve aşınma artar. Eklem yapan yüzeylerden kaynaklanan partiküller de üçüncü cisim olarak hareket edebilir ve yük binen yüzeylerde etkileşim gösterirler. Birbirlerinin karşısındaki iki materyal temas yükü altında bağlanırlarsa adheziv aşınma ortaya çıkar. Bir yüzeyden diğerine madde aktarımı olabilir, bu da transfer filmi denen durumu ortaya çıkarır. Yüzeyler arasında hareket başlayınca bu partiküller yüzeylerin birinden veya diğerinden kopabilir. Bu yeni partiküller de abrazyon mekanizma üzerinden aşınmaya katkıda bulunabilir. Sürtünme (fretting) bir yüzeyin diğerine göre tipik olarak 100 µm'den küçük döngüsel hareketleri ile olur. Yorgunluk aşınması; yüzey altı çatlakların başlaması, yayılması ve sonra birleşmesinden oluşur, bu da sonuçta partiküllerin ortaya çıkmasına yol açar.

Partiküllerin oluşumunda sürtünmenin rolü vardır. Sürtünme kuvveti temas yüzeylerinin sürtünme katsayılarıyla ve eklem yüzeyleri arasındaki temas kuvvetinin normal komponentiyle orantılıdır. Sürtünme kuvvetleri eklem yapan yüzeylerin arasına lubrikanların (kayganlık) eklenmesiyle dramatik derecede değiştirilebilir. Lambda oranı 1-3 olduğunda sıvı-film kalınlığının yüzeylerin pürüzlülüğüne oranı anlamına gelir. Üçten büyük lambda değerleri sıvı-film kalınlığının yüzey düzensizliğinden fazla olduğunu gösterir. Total eklem artikülasyonundaki sürtünmenin tespiti zordur. Aşınma ve sürtünme katsayısı arasında doğrudan ilişki olmasa da lubrikan'ın doğasının aşınma debrisini oluşumunu etkilemesi olasıdır. Sürtünme korozyonu uzun bir süredir önemli bir partikül kaynağı olarak bilinmektedir.<sup>[11-14]</sup>

### AŞINAN PARTİKÜLLERİN KARAKTERİSTİĞİ

Aşınan partiküllerin karakteristik özelliklerinin belirlenmesi, biyolojik etkilerinin anlaşılması açısından önemlidir. Kompozisyon, boyut, şekil ve partikül sayısının hücre ve doku yanıtında rol oynadığı bilinmektedir. Çok yüksek moleküler ağırlıklı polietilen (ultra high molecular weight polyethylene; UHMWPE) partikülleri in vitro kalça simülatörlerinden izole edilmiş ve boyutları 0.1 ve 1 µm oranında bulunmuştur. In vivo boyutları ve morfolojileri ise daha değişkendir. Çoğunluğu 0.1 ve 0.4 µm boyutları arasında globüler sferoid şekildedir ancak bazıları 250 µm boyutunda tabak şeklinde olabilir. Fibril veya şerit şeklinde de olabilir. Çapraz bağlantılı polietilen partikülleri üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, bu partiküllerin çoğunun UHMWPE partiküllerine göre daha küçük boyutta ve genelde sferik veya dikdörtgen şeklinde olduğu bulunmuştur. Ancak piyasada ticari olarak bulunan ışınlama tipine, radyasyon dozuna, makine işlemesine, sterilizasyon

işlemine ve termal stabilizasyona göre değişen çok farklı tipte HXPE implantları bulunmaktadır. Bunun sonucunda bu tip implantlardaki aşınan partiküllerin karakteristiği farklı olabilir.<sup>[15,16]</sup>

Metal-metal implantlardaki aşınma partiküllerinin direkt karşılaştırılması güçtür, çünkü çok değişik implant dizaynları vardır. Ayrıca yapılan çalışmalarda farklı tiplerde izolasyon yöntemleri ve karakterizasyon teknikleri kullanılmıştır. Doorn ve ark.,<sup>[17]</sup> periprostetik dokulardan salgılanan enzimler ile gerçekleşen sindirim işlemi sonrası metal parçacıklarını analiz etmişlerdir. Bu çalışmalarda çoğu parçacığın yuvarlak olduğu ancak küçük bir kısmın da kırık çömlek parçası veya iğne şekilli olduğunu saptamışlardır. Ancak araştırmacıların çoğunun (metal-metal implantlar üzerinde) anlaştığı konu şudur: metal-metal implantlarda aşınan partiküller nanometre boyutundadır; bu implantlar yüksek bir spesifik yüzey alanına (yüzey alanı/kitle) sahiptir. Bu yüksek yüzey alanı, çevre dokuya metal iyonları saçacak şekilde korozyona neden olur. Bunun ötesinde metal iyonlarının etkilerini tartışmak için partiküllere karşı biyolojik yanıtın incelenmesi gerekmektedir. Lerouge ve ark.,<sup>[18]</sup> elektron mikroskopu kullanarak dokudaki alumina partiküllerini analiz etmişler; 0.44 µm (±0.25 µm) boyutlarında düzgün partiküller bulmuşlardır.

### AŞINMA PARTİKÜLLERİNİN OLUŞTURDUĞU OSTEOLİZİS

İmplant bozulmasının en sık nedeni periprostetik osteolize bağlı gelişen aseptik gevşemedir. Bu osteolizde esas olarak aşınma partiküllerinin var olması ve sinoviyal sıvı gibi mekanik faktörleri potansiyalize etmesine bağlı gelişir. Aşınma partiküllerinin indüklediği periprostetik osteolizle ilişkili olan pek çok hücre tipi bildirilmiştir (Şekil 1). Bunlar arasında makrofajlar, dev hücreler, osteoblastlar ve fibroblastlar gibi hücreler bulunur. Ayrıca bazı çalışmalarda, kemik-implant ara yüzünde de potansiyel olarak erken evre osteolizis olayı ile ilişkili olabilecek olan osteoklast öncüllerinin çoğalması ve farklılaşması tanımlanmıştır.<sup>[1,2]</sup>

Periprostetik dokuda makrofajlardan, aşınma partiküllerinden, enflamatuvar medyatörlerden zengin bir granülasyon dokusu bulunur. Interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör-alfa (TNF-α), prostoglandin E2 enflamatuvar medyatörlere örnektir.<sup>[19]</sup>

Periprostetik osteolizisi modüle eden sitokin yolları geçmiş yıllarda geniş bir şekilde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda nükleer faktör kappa-B reseptör aktivatör yolu (RANK), nükleer faktör kappa-B ligand reseptör aktivatör yolu (RANKL) ile osteoprotegerin (OPG) önemi ortaya çıkmıştır. RANK-RANKL-OPG yolunun

osteoklastogeneziste önemli olduğu gösterilmiştir. Osteoklast öncülerinin, RANKL-RANK etkileşimi sonucu, olgun osteoklastlara dönüşebildiği gösterilmiştir. RANKL, osteoklast farklılaşmasına ve fonksiyonu ile ilişkili anahtar yolların aktive olmasına katkıda bulunan kemik iliği stromal hücrelerinden ve osteoblastlardan üretilen TNF ilişkili bir sitokindir. RANK ise osteoklastlar üzerinde bulunan ve RANKL ile bağlandıktan sonra osteoklastogenezisi başlatan TNF reseptör süper ailesine ait bir reseptördür. Tuzak reseptör olan OPG, RANKL ile birleşerek RANK ile ilişkiye girmesini önler ve osteoklastogenezisteki aktivitesini sınırlar.<sup>[20]</sup>

Partiküllere bağlı periprostetik osteoliziste payı olan diğer mekanizmalar ise; aktive makrofajlardan salınan reaktif oksijen ürünleri, bozulmuş periprostetik kemik formasyonu (kesintiye uğramış osteogenezise bağlı) ve partikül nedeniyle artan mezenkimal hücre ölümüne bağlı kemik rejenerasyonundaki bozulmadır. Aşınma partiküllerinin kemik hücreleri ve öncülleri üzerindeki etkilerine çok yakın zamanda dikkat edilmeye başlanmıştır.

### POLİETİLEN PARTİKÜLLERE BİYOLOJİK YANIT

Geleneksel metal üstü polietilen total kalça replasmanları göreceli olarak geniş miktarda polietilen



**Şekil 1.** Total kalça replasman olgusunda partikül hastalığına bağlı osteoliz izlenmekte.

parçacıkları üretir. Bu parçacıkların makrofajlar aracılığıyla enflamatuvar yanıt oluşturduğu; dev hücre formasyonu oluşumunu takiben granülom, osteolizis ve implant gevşemesini meydana getirdiği gösterilmiştir. Polietilen parçacıkları ile makrofajlar ve osteolizis arasında direkt bir etkileşim vardır.<sup>[10,21]</sup>

Çapraz bağlantılı polietilenin geleneksel polietilene göre belirgin olarak daha fazla enflamatuvar olduğu bulunmuştur. Çapraz bağlantılı polietilen parçacıkları geleneksel polietilen parçacıklarına göre biraz daha küçüktür (0.111-0.196 µm). Çapraz bağlantılı polietilen parçacıkları sadece 0.1 m<sup>3</sup> hücre konsantrasyonunda hücreleri stimüle ederek bariz yüksek seviyelerde TNF-α salınımı sağlarken, geleneksel polietilen parçacıklarında bu konsantrasyon en az 10 m<sup>3</sup> düzeyinde olmalıdır.<sup>[22]</sup> Ancak yüksek cross-linking ve yüksek moleküler ağırlığın getirdiği artmış biyolojik aktivite artışının, muhtemelen yapılacak in vivo çalışmalarda HXPE'nin göstereceği düşük aşınma hacimleriyle azalacağı beklenmektedir.

### METAL PARTİKÜLLERİNE KARŞI BİYOLOJİK YANIT

Değişik dizaynlarda metal üstü metalin, metal üstü polietilenlere göre partiküllerinin daha az olduğu bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Doorn ve ark.<sup>[17]</sup> enflamatuvar reaksiyonun genişliği ve yabancı cisim tipi dev hücre (foreign body-type giant cell) varlığının metal üstü metal implantları çevreleyen dokulardaki öneminin metal üstü polietilenlere göre daha az olduğunu bulmuşlardır. Metal üstü metal ve metal üstü polietilenlerin çevre doku yanıtını karşılaştıran bir çalışmada Campbell ve ark.<sup>[23]</sup> metal üstü metal implantlarda CD68 (+) makrofajların daha az, dönüştürücü büyüme faktör (transforming growth factor)'ün daha düşük seviyede ve TNF-α salınımının daha az miktarda olduğunu bildirmişlerdir. Catelas ve ark.<sup>[24]</sup> sitokin üretimi ile dokudaki aşınmış metal parçacıklarının miktarı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; gevşemiş metal üstü metal implantlardaki çevre dokuda düşükten orta dereceye kadar değişik miktarda metal parçacıklarının potansiyel osteolitik sitokinleri indüleyebileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu sitokinleri üretecek olan hücre sayısı metal üstü polietilendeki hücre sayısına göre daha azdır. Willert ve ark.<sup>[25]</sup> on dört gevşemiş modern metal üstü metal implantın çevre dokularında perivasküler lenfosit kümelenmesi olduğunu bildirmişlerdir. Bu reaksiyonun aşınan metal parçacıklara karşı gecikmiş bir hipersensitivite yanıtı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu immüno- lojik yanıtlar salınan metal iyonlarının antijen gibi davranması ve proteinlerle organometalik kompleks oluşturduğunda alerjik reaksiyonu (hipersensitivite)

stimüle etmesiyle meydana gelebilir. Ancak implant gevşemesinin metal parçalarına ya da iyonlarına karşı lenfositlerin artmış aktivitesi ile ilişkilendirilebileceği net değildir. Ne yazık ki implant ilişkili metal alerjisi için altın standart sağlayabilecek bir test yoktur. Çünkü metal hipersensitivitesi için yapılacak deri testlerinin derin periprostetik ortamdaki alerjik yanıtla ilişkisi olmayabilir. Metal üstü metal implantlardan çıkan metal partiküllerinin vücuda dağıldığı andan itibaren sitotoksik etkilerinin olabileceğine dair endişeler de bulunmaktadır. Solüt ve partikül şeklindeki korozyon ürünlerinin sistemik dağılımı ile metalik parçacıklar karaciğerde ve dalakta görülebilir ki, bu da akla, potansiyel genotoksikite sorununu getirir.<sup>[25]</sup> Araştırmacılar, metal üstü metal protezli hastaların tümünün kanındaki metal iyon konsantrasyonunu yüksek bulmuşlardır. Küçük komponentlerde, inklınasyon açısının 45°'yi ve anteverسیون açısının 20°'yi aştığı hastalarda yüksek iyon konsantrasyonu olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[26]</sup>

### SERAMİK PARTİKÜLLERE KARŞI BİYOLOJİK YANIT

Alumina üstü alumina protezler Avrupa'da başta olmak üzere 30 seneyi aşkın bir süredir kullanılmaktadır. Catelas ve ark.<sup>[27]</sup> in vitro ortamda alumina ya da zirconia parçacıklarının boyutunun ve konsantrasyonunun artışıyla birlikte makrofaj mortalitesinde ve TNF-α salınımında artış bildirmişlerdir. Alumina ya da zirconiaya karşı hücre yanıtta anlamlı bir fark yoktur. Ancak toplamdaki hücre yanıtı, benzer boyut ve konsantrasyondaki yüksek yoğunluklu polietilen parçacıklarına oranla düşük bulunmuştur. Ayrıca alumina parçacıklarına makrofaj yanıtı sonrası TNF-α düzeylerinin UHMWPE parçacıklarındakinden düşük olduğu bildirilmiştir. Bunun yanı sıra seramik partiküllerinin polietilene göre çok daha az enflamatuvar yanıtı ve yine çok daha az kemik rezorpsiyonuna neden olduğu bildirilmiştir.<sup>[18,27]</sup>

Sonuç olarak, implant aşınması sonucu oluşan partiküllerin; yüksek biyolojik enflamatuvar yanıtı, periprostetik kemik kaybına ve aseptik gevşemeye neden olduğu kesindir. Biyolojik aktivite; partikül karakteristiği ve biyolojik olarak en aktif durumundaki submikrometre boyut aralığındaki parçacıkların miktarına bağlıdır. Eklem replasmanı artroplastilerinin en çok görülen partikül tipi UHMPE'de olsa da biyolojik yanıtların yalnızca partikül boyutuna değil partikül bileşimi ve yüzey özelliklerine de bağlı olduğu bildirilmiştir.<sup>[6-8,10]</sup>

Aşınma parçacıklarının ve korozyon ürünlerinin lokal ve sistemik etkileri klinik olarak dikkat çeken

konular olmaya devam etmektedir. Gelecekteki araştırmalar yalnızca partikül boyut ve yapısına değil; elementer bileşimine, yüzey morfolojisine ve bu partiküllerin gösterdikleri organik yüzey doğasına odaklanmalıdır. Ayrıca periprostetik osteolizisin hücresel ve moleküler mekanizmaları için yeni yaklaşımlar ortaya çıkarılabilir. Daha şimdiden birçok araştırmacı aşınma partiküllerinin biyolojik etkilerini baskılamayı ya da geri döndürmeyi hedefleyen çalışmaları yürütmektedir. Bu yaklaşımlar kortikosteroid kullanımı, antiinflamatuvar ilaçlar, antiosteolitik ajanlar (bifosfonatlar), antioksidanlar, RANKL inhibitörleri, anti TNF- $\alpha$  ajanları, kemik formasyonunu stimüle eden osteojenik büyüme faktörlerini içerir.<sup>[10]</sup> Ancak günümüzde periprostetik osteolizi önleyen ya da inhibe eden onaylanmış hiçbir ilaç bulunmamaktadır. Bugünkü bilgi düzeyimizde partikül debris total kalça artroplastinin ömrünün uzunluğunu sınırlayan kilit faktördür ve bu nedenle gelecekteki birçok araştırmaların da odağı olmaya devam edecektir.

### KAYNAKLAR

- Charnley J. Arthroplasty of the hip. A new operation. *Lancet* 1961;27;1:1129-32.
- Charnley J. Fracture of femoral prostheses in total hip replacement. A clinical study. *Clin Orthop Relat Res* 1975; 111:105-20.
- Jones LC, Hungerford DS. Cement disease. *Clin Orthop Relat Res* 1987;225:192-206.
- Brown IW, Ring PA. Osteolytic changes in the upper femoral shaft following porous-coated hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 1985;67:218-21.
- Buchert PK, Vaughn BK, Mallory TH, Engh CA, Bobynd JD. Excessive metal release due to loosening and fretting of sintered particles on porous-coated hip prostheses. Report of two cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68:606-9.
- Jasty MJ, Floyd WE 3rd, Schiller AL, Goldring SR, Harris WH. Localized osteolysis in stable, non-septic total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Am]* 1986;68:912-9.
- Xenos JS, Hopkinson WJ, Callaghan JJ, Heekin RD, Savory CG. Osteolysis around an uncemented cobalt chrome total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995;317:29-36.
- Schey JA. Systems view of optimizing metal on metal bearings. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(329 Suppl):S115-27.
- Yoon TR, Rowe SM, Jung ST, Seon KJ, Maloney WJ. Osteolysis in association with a total hip arthroplasty with ceramic bearing surfaces. *J Bone Joint Surg [Am]* 1998;80:1459-68.
- Catelas I, Jacobs JJ. Biologic activity of wear particles. *Instr Course Lect* 2010;59:3-16.
- Schmalzried TP, Callaghan JJ. Wear in total hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg [Am]* 1999;81:115-36.
- Galante JO, Rostoker W. Wear in total hip prostheses. An experimental evaluation of candidate materials. *Acta Orthop Scand Suppl* 1973;145:1-46.
- McKellop H, Kirkpatrick J, Markolf K, Amstutz, HC. Abrasive wear to T1-6A1-4V prostheses by acrylic cement particles. *Trans Orthop Res Soc* 1980;5:96.
- Jacobs JJ, Gilbert JL, Urban RM. Corrosion of metallic implants. In: Stauffer RN, editor. *Advances in Operative Orthopaedics*. Vol. 2, 2nd ed. St Louis: Mosby; 1995. p. 279-316.
- Campbell P, Ma S, Yeom B, Mc Kellop H, Schmalzried TP, Amstutz HC. Isolation of predominantly submicron-sized UHMWPE wear particles from periprosthetic tissues. *J Biomed Mater Res* 1995;29:127-31.
- Richards L, Brown C, Stone MH, Fisher J, Ingham E, Tipper JL. Identification of nanometre-sized ultra-high molecular weight polyethylene wear particles in samples retrieved in vivo. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90:1106-13.
- Doorn PF, Mirra JM, Campbell PA, Amstutz HC. Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 1996;329:S187-205.
- Lerouge S, Huk O, Yahia L, Witvoet J, Sedel L. Ceramic-ceramic and metal-polyethylene total hip replacements: comparison of pseudomembranes after loosening. *J Bone Joint Surg [Br]* 1997;79:135-9.
- Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005;26:1271-86.
- Haynes DR, Crotti TN, Potter AE, Loric M, Atkins GJ, Howie DW, et al. The osteoclastogenic molecules RANKL and RANK are associated with periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001;83:902-11.
- Willert HG, Bertram H, Buchhorn GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res* 1990;258:95-107.
- Ingram JH, Stone M, Fisher J, Ingham E. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials* 2004;25:3511-22.
- Campbell PA, Wang M, Amstutz HC, Goodman SB. Positive cytokine production in failed metal-on-metal total hip replacements. *Acta Orthop Scand* 2002;73:506-12.
- Catelas I, Bobynd JD, Medley JB, Krygier JJ, Zukor DJ, Huk OL. Size, shape, and composition of wear particles from metal-metal hip simulator testing: effects of alloy and number of loading cycles. *J Biomed Mater Res A* 2003;67:312-27.
- Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Lohmann CH. Histopathological changes around metal/metal joints indicate delayed type hypersensitivity. Preliminary results of 14 cases. *Osteologie* 2000;9:2-16.
- Langton DJ, Jameson SS, Joyce TJ, Webb J, Nargol AV. The effect of component size and orientation on the concentrations of metal ions after resurfacing arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 2008;90:1143-51.
- Catelas I, Petit A, Zukor DJ, Antoniou J, Huk OL. TNF-alpha secretion and macrophage mortality induced by cobalt and chromium ions in vitro-qualitative analysis of apoptosis. *Biomaterials* 2003;24:383-91.