



# Total kalça artroplastisinde aşınma ve osteoliz

## Wear and osteolysis in total hip arthroplasty

Murat Köken<sup>1,2</sup>, Ahmet Hakan Kara<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Antalya Bilim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Medicalpark Antalya Hastanesi, Antalya, Türkiye

<sup>3</sup>Özel Akdamar Hastanesi, Van, Türkiye

Total kalça artroplastinin orta ve uzun dönem sonuçlarında implant yetmezliğine yol açan aşınma ve osteoliz uzun zamandır üzerinde tartışılan bir konudur. Teknolojinin ve cerrahi tekniklerin gelişmesine rağmen revizyon cerrahilerinin en büyük sebeplerinden biri olmaya devam etmektedir. Aşınma ve osteoliz mekanizmaları ile tedavi seçeneklerinde henüz altın standart bulunmamaktadır. Ortopedi ve travmatoloji uzmanının, kullanacağı cerrahi tekniği bilmesi ve malzemelere hâkim olması, planlamasını ona göre yapması çok önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** total kalça artroplastisi; osteoliz; aşınma

Wear and osteolysis leading to implant failure in medium and long-term results in total hip arthroplasty has been a controversial topic for a long time. Despite the development of technology and surgical techniques, it continues to be one of the biggest reasons for revision surgeries. There is no gold standard yet for treatment options with wear and osteolysis mechanisms. It is very important for the orthopaedics surgeon to master the surgical technique and materials to be used, and to plan accordingly.

**Key words:** total hip arthroplasty; osteolysis; wear

**T**otal kalça artroplastisi (TKA) primer osteoartrit, osteonekroz, enflamatuvar artropati ve diğer bozukluklar gibi nedenlere bağlı oluşan son dönem kalça artrozu için uygulanan başarılı bir cerrahi uygulamadır. Dünya çapında, standartların hâlâ tanımlanması gerekmesine rağmen, şu anda kullanılan TKA ilkeleri yıllar önce oluşturulmuştur. Örneğin, 1960'larda metalik baş ve ultra yüksek moleküler ağırlıklı polietilenin (UHMWPE) çimentolu kombinasyonu ile kalçaya uygulanan düşük sürtünmeli artroplastinin ilkeleri oluşturulmuştur.<sup>[1]</sup> Bu kombinasyon ile tarihsel serilerde 50 yaş üstü hastalarda TKA sağkalım oranı 20 yılda %85'e ulaşmıştır.<sup>[2,3]</sup> Total kalça artroplastisi uygulanan hastalarda görülen klinik başarı giderek daha genç hastalarda TKA endikasyonlarını yönlendirmiştir.

Orta ve uzun dönemde implant başarısızlığının nedenleri; cerrahi teknik, implant tasarımı, sabitleme yöntemi ve aseptik gevşemeyi içeren çok faktördür.<sup>[4-7]</sup> Periprostetik osteolize sekonder aseptik gevşeme, TKA'lı hastalarda revizyon prosedürlerinin önde gelen nedenlerinden biridir.<sup>[8]</sup> Aseptik gevşeme, protez migrasyonu ile sonuçlanan implant

tespitinin kaybı olarak tanımlanır. Genellikle aseptik gevşeme, osteoliz ve kemik yeniden şekillenmesinin bir sonucu olarak önemli oranda periprostetik kemik kaybı ile ilişkilidir. Klinik semptomlar sıktır ve bir revizyon ihtiyacını doğurur.<sup>[5]</sup>

### OSTEOLİZLE İLGİLİ AŞINMA DEBRİSİ

Aşınma debris, osteolizin en önemli sebeplerinden biri olup biyolojik cevapları anlayabilmek için sık görülen tiplerini inceleyeceğiz. Total kalça artroplastisi uygulanmış hastalarda aşınma debris çeşitli sebeplerden ötürü ortaya çıkabilmektedir. Debris yükünün %75-%95'lik kısmını UHMWPE partikülleri oluşturmaktadır.<sup>[9,10]</sup> Osteolitik dokularda baskın debris tipini bu partiküller oluşturur. UHMWPE debris, gevşemiş kalça artroplastilerinde geri kazanılan ve analiz edilen dokularda bulunur. Buna rağmen son dönemlerde çıkan çapraz bağlı UHMWPE, kalça simülasyonlarında aşınmada önemli derecede azalma sergilemektedir.<sup>[11,12]</sup> Yapılan analizlerde, eski nesil UHMWPE'lerin aksine, çapraz bağlı yeni nesil UHMWPE'lerde fibril yapıları görülmemiştir.<sup>[13,14]</sup> Ancak çapraz bağlı UHMWPE'lerin de yaklaşık 2-4

**İletişim / Contact:** Doç. Dr. Murat Köken • **E-posta / E-mail:** drmuratkoken@gmail.com

**ORCID iD:** Murat Köken, 0000-0001-9180-0625 • Ahmet Hakan Kara, 0000-0001-7501-2135

**Geliş / Received:** 9 Eylül 2021 • **Kabul / Accepted:** 20 Eylül 2021

kat daha fazla enflamatuvar mediyatör oluşturduğu tespit edilmiştir.<sup>[15]</sup> Bu durum yeni bir endişe konusunun ortaya çıkmasına sebebiyet vermiştir.

Metalik debris bir başka önemli debris tipi olup en önemli kaynağının modüler femur başı ve boyun bileşkesi olduğu tespit edilmiştir. Sürtünme, özellikle çok modüllü komponentlerde, metal debrisinin önemli bir kaynağı olarak görülmektedir. Ayrıca silikatlar ve paslanmaz çelikte az miktarda görünmekte olup, buna cerrahi aletlerin kontaminasyonunun sebep olduğu düşünülmektedir.<sup>[16]</sup> Bunlar küçük miktarlarda partiküller olmasına karşın agresif hücrel cevaba sebep olarak enflamatuvar cevabı başlatabilmektedir. Ayrıca yapı olarak sert olan bu debrislerin, baş ile UHMWPE yüzeyleri arasına girerek üçüncü cisim aşınmasında (*third body wear*) ve UHMWPE aşınma debrisinin oluşumunda artışa sebep olduğu düşünülmektedir.

Yapılan analizlerde tespit edilen birçok partikül debrisinin saptanmasına rağmen granülatöz reaksiyonu hangisinin veya hangilerinin başlattığı tespit edilememiştir.<sup>[16]</sup> Granülatöz reaksiyona neden olan debris tipinin tespiti için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

### Makrofaj Partikül Etkileşimi

Makrofajların ve yabancı cisim dev hücrelerinin, periprostetik granüloma ve kemik erazyonunda mevcudiyeti saptanmış bir gerçektir.<sup>[17-19]</sup> Makrofajlar her türlü enflamasyonun ve immün cevabın birincil hücreleri olma görevindedir. Makrofajlar, debrisye karşı yanıt vererek osteoklastların çağrılması, proliferasyonu, diferansiyasyonu ve olgunlaşması için gerekli mediyatörlerin salgılanmasını gerçekleştirir.<sup>[20-22]</sup> Bu olaylar zinciri kemik ile implant arasındaki oluşan bağlantıları parçalayarak implantın gevşemesine neden olmaktadır. Klinik çalışmalarda fagosite edilebilen büyüklükte kobalt, nikel ve kobalt-krom alaşım partikülleri fagositöz yeteneklerini azaltmaktadır ve hücrenin ölümüne yol açabilecek şekilde hücre zarında hasar oluşturduğu görülmektedir. Titanyum partiküllerinin daha az miktarda zarar verdiği de saptanmıştır.<sup>[23-25]</sup> UHMWPE ve polimetilmetakrilatin ise çok daha az miktarda zarar verdiği ortaya konulmuştur.<sup>[26,27]</sup> Partikül toksisitesi, hücrelerin mediyatör salınım yeteneğini de olumsuz etkilemektedir. Örneğin, kobalt-krom alaşım partiküllerinin çok kısa sürede önemli miktarda makrofaj ölümüne ve düşük miktarda enflamatuvar mediyatör salınımına sebep olduğu gösterilmiştir.<sup>[28]</sup> Titanyum alaşım partiküllerinin ise diğer alaşımlara göre çok daha az toksik olduğu saptanmış ve 24 saatten uzun sürede hücre ölümüne sebep olduğu gösterilmiştir. Ayrıca makrofajlarda daha yüksek miktarda mediyatör salınımı

gerçekleşmiştir. UHMWPE aşınma debrisinin metal partiküllere oranla çok daha az uyarıcı olduğu ancak stimüle edilmemiş hücrelere oranla anlamlı derecede daha fazla stimüle edici olduğu tespit edilmiştir.<sup>[29,30]</sup> Enzimler, mediyatörler ve enflamatuvar sitokinler kemik rezorpsiyonunda önemli derecede stimüle edici bir role sahiptir. Prostoglandin E2 (PG E2), interlekin 1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) osteoklastlar üzerinden güçlü stimülatörlerdir. Aşınma debrisinin, cerrahi olarak kalvaryuma yerleştirilse bile makrofaj cevabı kemik rezorpsiyonunun enflamatuvar cevabını başlatabilir (Şekil 1).<sup>[27,30]</sup>

### Makrofaj Etkisinin Anti-inflamatuvar Komponenti

İn vitro olarak partiküllerle stimüle edilen makrofajlarda bol miktarlarda vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) bulunmaktadır.<sup>[31]</sup> Ayrıca makrofajların büyüme faktörleri salarak fibroblast proliferasyonunu da stimüle ettikleri gösterilmiştir.<sup>[29]</sup> Makrofajların partikül yönetimli enflamasyonda birleştirici bir cevap oluşturduğu düşünülmektedir. Bu iyileştirici durum, implant çevresinde bulunan dokularda devam etmektedir. Kemik rezorbe oldukça oluşan boşluklar vaskülarize interfasiyel dokularla doldurulmaktadır.<sup>[32,33]</sup>

### Aşınma Debrisinin Osteoblastlar Üzerindeki Etkileri

Normal fizyolojik şartlar altında osteoklastik kemik rezorpsiyonu osteoblastik aktivite ile dengelenmektedir.<sup>[34]</sup> Osteoblastik aktivite, kemik ve implant arasında hayati önem taşımaktadır. Bu denge bozulur ise debrisin oluşturduğu enflamasyona bağlı kemik kaybı yerine konulamaz. Partiküller osteoblastik aktiviteyi baskılayarak bu dengeyi bozar. Debris osteoklastik proliferasyonu stimüle eder iken aynı zamanda PGE2 üretimini de stimüle ederek hücrel diferansiyasyonu ve hücre dışı matriks sentezini de inhibe etmektedir.<sup>[35]</sup>

Aşınma debrisinin IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  gibi enflamatuvar mediyatörler ile osteoklast diferansiyasyonunu ve aktivasyonunu stimüle etmektedir. Aynı mediyatörler osteoblastik aktiviteyi ve matriks sentezini baskılamaktadır. Aşınma debrisinin, aynı zamanda fibroblast aktivitesini de stimüle etmektedir.<sup>[32,34,36]</sup>

Bunların sonucu olarak, osteoklastik aktivite sonucu rezorbe olan kemiğin yerini fibröz doku doldurur ve implant tespitinde kayıp gerçekleşir (Şekil 2).

### OSTEOLİZİN TEDAVİ YÖNETİMİ

Kemik rezorpsiyonundan birincil olarak sorumlu mediyatör araştırılmaktadır. Burada asıl amaç kilit



**Şekil 1.** Sol tip 3 kalça çıkığı koksartroz nedeniyle total kalça protezi uygulanmış, subtrokanterik transverse osteotomi yapılan hastanın ameliyat sonrası 14. yılda polietilen insert aşınması, asetabular komponentte osteoliz ve asetabular gevşeme görülmekte (femoral stemde tutunma ve stabilite tatminkar görülmektedir). (Prof. Dr. Berk Güçlü'nün arşivinden)



**Şekil 2.** Çimentolu total kalça protezi yapılmış hastanın osteoliz sonrası implant gevşemesi; hem asetabular hem de femoral komponentlerde stabilite kaybı. (Prof. Dr. Berk Güçlü'nün arşivinden)

mediyatörü bloke ederek enflamatuvar kaskadı önlemektir. İlk olarak non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar kullanılmış ve iyi sonuçlara ulaşılamamıştır.

### Anti-Tümör Nekroz Faktör (TNF) Tedaviler

Bu tedaviler, araştırmaları osteolizi en fazla stimüle eden osteoklast diferansiyasyonu ve stimülasyonuna yol açan TNF- $\alpha$  üzerine yoğunlaştırdı.<sup>[36]</sup> Deneysel çalışmalar bu hipotezi destekledi. Bu deney sonuçları, belirgin osteolizin görüldüğü hastalarda *Etanercept*'in kullanıldığı klinik deneyler için yolu açtı.<sup>[36,37]</sup> *Etanercept* ve plasebo şeklinde iki gruba ayrılan hastalarda, bir yıllık klinik deney sonunda, *Etanercept* lezyonun büyüklüğünü etkilemedi. Her iki grup hastada osteolitik lezyon büyüklüklerinin arttığı görüldü. Bu çalışmanın sonucuna göre, tek bir enflamatuvar mediyatör yerine enflamatuvar mediyatörler panelinin enflamasyonu birlikte yönettiği ve osteoklast stimülasyonuna giden başka yollar olduğu düşünülebilir.<sup>[38]</sup>

### Bisfosfonat Tedavileri

Sementsiz TKA köpek modelinde UHMWPE partiküllerinin stimüle ettiği osteoliz önlenmesinde oral bisfosfonat etkisi değerlendirildi. Bu çalışmada, cerrahiden 24 hafta sonra tedavi edilmeyen köpeklerde implantların çevresinde radyolüsent görünüm ve aseptik gevşemeyle uyumlu endosteal çatlaklar ortaya çıkmıştı. Oral alendronat ile tedavi edilen modellerde osteoklastlar ile stimüle olan kemik rezorpsiyonu tamamen inhibeydi. Aşınma debrisine karşı altta yatan enflamasyon az da olsa devam ediyordu. Makrofajlar aşınma debris ile stimüle olsalar bile bisfosfonat tedavisi osteoklastları çevre kemiği aşındırmaktan engelleyebiliyordu.<sup>[39]</sup> Bu bulgu bisfosfonatları bilinen hiçbir anti-enflamatuvar etki yapmadan spesifik olarak inhibe ettikleri şeklinde gösterilmiştir.

Klinik ortamlarda sonuçlar bu kadar iyimser değildir. Lyons ve ark., aseptik gevşeme belirtileri gösteren ve revizyon cerrahisi için bekleyen hastalarda alendronat tedavisini incelediler. Bu hasta grubunda altı aylık oral alendronat tedavisi revizyon cerrahisi ihtiyacını ortadan kaldırmamış ve herhangi bir avantaj ortaya koymamıştır.<sup>[40]</sup>

## Stres Kalkanının Önlenmesi

Bisfosfonatların stres kalkanı nedeniyle diffüz kemik kaybını önleyebildiği klinik kanıtlarla desteklenmiştir.<sup>[41]</sup> Kalça replasmanında metalik implantların çevredeki kemik üzerinde yüklenme örtüsünü değiştirdiği bilinmektedir. Kalça replasmanı sonrası ilk üç aylık sürede kemik mineral dansitesi implant çevresindeki tüm kemik dokuda %3-%14 azalmaktadır.<sup>[42]</sup> Bu azalmanın büyük bir kısmı ilk bir yıl içerisinde olmaktadır. Daha sonraki yıllarda azalma miktarı azalır, hatta hafif bir restorasyon görülür. Bir hayvan modelinde, ameliyattan bir ay önce başlanmak üzere aylık uygulanan zoledronat infüzyonunun kemik rezorpsiyonunu azalttığı ve implantasyon sonrası dört aydan uzun bir süre stres kalkanının yıkıcı etkisini önlediği gösterilmiştir.<sup>[41]</sup> Bisfosfonat tedavisinin, kalça replasmanı yapılmış hastalarda kemik kalitesinin korunmasında ve bu durumun uzun süre muhafaza edilmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir.<sup>[41]</sup>

## İmplant Stabilitesinde İyileştirme

Çimentosuz kalça replasmanının uzun vadeli başarısında ilk biyolojik tespitinin stabil olması ciddi derecede önemlidir. İmplant migrasyonu özellikle cerrahiden ilk altı ay sonraki dönemde olmaktadır. Bu migrasyon bir yıldan fazla sürer ise gevşeme meydana gelmektedir.<sup>[43]</sup> Bisfosfonat tedavisi implantları stabilize etmekle beraber komponentleri migrasyondan bir yıl süresince korumaktadır.<sup>[41]</sup>

Son zamanlarda bazı genleri hedef alan terapötik ajanlarla ilgili de çalışmalar yapılmaktadır. Goater ve ark., partiküllerle indüklenen fare kalvaryumunda Osteoprotegerin (OPG) ko-ekspresyonu yapan adenoviral vektörün intramusküler enjeksiyonu ile osteolizin tamamen inhibe olduğunu gösterdiler.<sup>[44]</sup> IL reseptör antagonist protein kullanılarak IL-1 etkisi bloke edilerek, UHMWPE ile indüklenen enflamatuvar sitokinlerin bloke edildiği gösterilmiştir.<sup>[45,46]</sup>

## GELECEKTE İZLENECEK YOL

Aşınma debrisini azaltacak her yol, eklem replasmanlarının ömrünü uzatacaktır. Çapraz bağlı UHMWPE'nin eklem replasmanlarının ömrünü uzatma ümidi vardır. XPLE (*Cross-Linked Polyethylene* – çapraz bağlı polietilen) ara parçalar (*liner*) debris oluşumunu %90 azaltabilmekte, ancak bu ara parçalardan gelen debris makrofajlar için geleneksel UHMWPE'den daha fazla enflamatuvar etki oluşturmaktadır.<sup>[15,47]</sup> Sonuç olarak, agresif bir yaklaşımla, ilk osteoliz veya ilk aşınma belirtisinde ara parçaların değiştirilmesi gerekmektedir. XPLE debrisinin araştırılması ve daha çok veri gerekmektedir.

Terapötik ajanlarla enflamatuvar etkileri bloke etme yöntemi şimdiye kadar başarısız olmuştur. Hayvan modellerinde iyi sonuçlara rağmen, insan modelinde alınan cevaplar olumsuzdur. Bunun sebeplerinden biri, hastalarda güvenli bir terapötik pencere elde edilememiş olması olabilir.<sup>[45,46]</sup> Bu çalışmalarda, tek bir mediyatörden ziyade aralarında daha karmaşık ilişki bulunan bir mediyatörler panelinin, aşınma debrisi ile artan osteoliz yükü arasındaki bağlantısından da kaynaklanabilir.<sup>[47]</sup>

Gen tedavisi gelecek için umut olabilir. Viral vektörler kullanılarak gen aktarımı, tartışmalı bir konudur. Küçük hayvanlarda dramatik sonuçlar ortaya çıksa da klinik gerçekler bu durumu bozabilir.<sup>[48]</sup>

Bisfosfonatlar, özellikle yaşlı eklem replasmanı hastalarında umut vermeye devam etmektedir. Osteolizin tedavisinde bisfosfonatların işe yaraması için, osteoliz klinik başlangıcında kullanılmaya başlanmalıdır. Lezyon hâlâ küçük, asemptomatik ve implant stabil ise bisfosfonatlar denenebilir. Litik lezyon hızla genişliyorsa, implant zaten gevşemiş veya gevşeme kaçınılmaz ise bisfosfonatlar çok işlevsel değildir. Klinik deneysel hastalar için uygun bisfosfonat dozlarının belirlenmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>[41]</sup>

Mevcut tedavi yöntemlerinin karmaşıklığına uygun olarak, tedavi etkinliğinin de hassas yöntemlerle izlenmesi gerekmektedir. Röntgen ve bilgisayarlı tomografi taramaları, klinik çalışmalarda sınırlamaları ortaya çıkartmıştır. Önemli olan, kemik rezorpsiyonunun erken döneminde, implant stabilitesi bozulmadan ve revizyon cerrahisini gerektirmeden önce teşhis koyabilmektir.

Tedavi için geliştirilen en önemli konulardan birisi maliyettir. *Etanercept*'in bir yıllık maliyeti yaklaşık 10.000 dolar, revizyon cerrahisinin maliyeti yaklaşık 31.000 dolardır.<sup>[48]</sup> Gen tedavisinin maliyeti henüz belirlenmemiştir.

## KAYNAKLAR

1. Charnley J. The long-term results of low-friction arthroplasty of the hip performed as a primary intervention. *J Bone Joint Surg Br* 1972;54(1):61-76. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5011747/>
2. Schulte KR, Callaghan JJ, Kelley SS, Johnston RC. The outcome of Charnley total hip arthroplasty with cement after a minimum twenty-year follow-up. The results of one surgeon. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(7):961-75. [Crossref](#)
3. Wroblewski BM. 15-21-year results of the Charnley low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(211):30-5. [Crossref](#)
4. Barrack RL, Mulroy RD Jr, Harris WH. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty. A 12-year radiographic review. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74-B(3):385-9. [Crossref](#)

5. Espehaug B, Havelin LI, Engesaeter LB, Langeland N, Vollset SE. Patient-related risk factors for early revision of total hip replacements. A population register-based case-control study of 674 revised hips. *Acta Orthop Scand* 1997;68(3):207–15. **Crossref**
6. Hozack WJ, Rothman RH, Booth RE Jr, Balderston RA, Cohn JC, Pickens GT. Survivorship analysis of 1,041 Charnley total hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 1990;5(1):41–7. **Crossref**
7. Schmalzried TP, Shepherd EF, Dorey FJ, Jackson WO, dela Rosa M, Fa'vae F, McKellop HA, McClung CD, Martell J, Moreland JR, Amstutz HC. The John Charnley Award. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Relat Res* 2000;381:36–46. **Crossref**
8. Harris WH. The problem is osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1995;(311):46–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7634590/>
9. Abb J, Zander H, Abb H, Albert E, Deinhardt F. Association of human leucocyte low responsiveness to inducers of interferon alpha with HLA-DR2. *Immunology* 1983;49(2):239–44. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1454175/>
10. Friedman RJ, Black J, Galante JO, Jacobs JJ, Skinner HB. Current concepts in orthopaedic biomaterials and implant fixation. *Instr Course Lect* 1994;43:233–55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9097153/>
11. McKellop H, Shen FW, Lu B, Campbell P, Salovey R. Development of an extremely wear-resistant ultra high molecular weight polyethylene for total hip replacements. *J Orthop Res* 1999;17:157–67. **Crossref**
12. Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, Jasty M, Harris WH. A novel method of cross-linking ultra-high-molecular-weight polyethylene to improve wear, reduce oxidation, and retain mechanical properties. Recipient of the 1999 HAP Paul Award. *J Arthroplasty* 2001;16(2):149–60. **Crossref**
13. Ries MD, Scott ML, Jani S. Relationship between gravimetric wear and particle generation in hip simulators: conventional compared with cross-linked polyethylene. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83-A (Suppl 2, Pt 2):116–22. **Crossref**
14. Shanbhag AS, Vai CW, Qureshi SA, Rubash HE. Characteristics of cross-linked UHMWPE wear debris. *Trans Orthop Res Soc* 2001;26:2. <https://www.ors.org/Transactions/47/0002.pdf>
15. Huddleston JI, Hayata K, Kawashima M, Rubash HE, Shanbhag A. Human macrophage response to highly cross-linked UHMWPE debris. *Trans Orthop Res Soc* 2006;31:700. <http://www.ors.org/Transactions/52/0700.pdf>
16. Shanbhag AS, Jacobs JJ, Glant TT, Gilbert JL, Black J, Galante JO. Composition and morphology of wear debris in failed uncemented total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1994;76(1):60–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8300684/>
17. Coleman DL, King RN, Andrade JD. The foreign body reaction: a chronic inflammatory response. *J Biomed Mater Res* 1974;8(5):199–211. **Crossref**
18. Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Chun LE, Song Y, Goodman SB, Schurman DJ, Maloney WJ, Smith RL. Induction of macrophage C-C chemokine expression by titanium alloy and bone cement particles. *J Bone Joint Surg Br* 1999;81(1):155–62. **Crossref**
19. Lee SE, Chung WJ, Kwak HB, Chung CH, Kwack KB, Lee ZH, Kim HH. Tumor necrosis factor- $\alpha$  supports the survival of osteoclasts through the activation of Akt and ERK. *J Biol Chem* 2001;276(52):49343–9. **Crossref**
20. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000;191(2):275–86. **Crossref**
21. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93(2):165–76. **Crossref**
22. Lum I, Wong BR, Josien R, et al. Evidence for a role of a tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) converting enzyme-like protease in shedding of TRANCE, a TNF family member involved in osteoclastogenesis and dendritic cell survival. *J Biol Chem* 1999;274(19):13613–8. **Crossref**
23. Garrett R, Wilksch J, Vernon-Roberts B. Effects of cobalt-chrome alloy wear particles on the morphology, viability and phagocytic activity of murine macrophages in vitro. *Aust J Exp Biol Med Sci* 1983;61 (Pt 3):355–69. **Crossref**
24. Rae T. The biological response to titanium and titanium-aluminum-vanadium alloy particles. 1: Tissue culture studies. *Biomaterials* 1986;7(1):30–6. **Crossref**
25. Rae T. A study on the effects of particulate metals of orthopaedic interest on murine macrophages in vitro. *J Bone Joint Surg Br* 1975;57-B(4):444–50. **Crossref**
26. Horowitz SM, Doty SB, Lane JM, Burstein AH. Studies of the mechanism by which the mechanical failure of polymethylmethacrylate leads to bone resorption. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(6):802–13. **Crossref**
27. Horowitz SM, Gautsch TL, Frondoza CG, Riley Jr L. Macrophage exposure to polymethyl methacrylate least to mediator release and injury. *J Orthop Res* 1991;9(3):406–13. **Crossref**
28. Haynes DR, Rogers SD, Hay S, Percy MJ, Howie DW. The differences in toxicity and release of bone-resorbing mediators induced by titanium and cobalt-chromium-alloy wear particles. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(6):825–34. **Crossref**
29. Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. Effect of particles on fibroblast proliferation and bone resorption in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(342):205–17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9308543/>
30. Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. Human monocyte response to particulate biomaterials generated in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 1995;13(5):792–801. **Crossref**
31. Miyanishi K, Trindade MC, Ma T, Goodman SB, Schurman DJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis induction of vascular endothelial growth factor from human monocyte/macrophages by orthopaedic biomaterial particles. *J Bone Miner Res* 2003;18(9):1573–83. **Crossref**
32. Diegelmann RF, Coben IK, Kaplan AM. Effect of macrophages on fibroblast DNA synthesis and proliferation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1982;169(4):445–51. **Crossref**
33. Diegelmann RF, Coben IK, Kaplan AM. The role of macrophages in wound repair: a review. *Plast Reconstr Surg* 1981;68(1):107–13. **Crossref**
34. Vaes G. Cellular biology and biomechanical mechanism of bone resorption: a review of recent developments on the formation, activation, and mode of action of osteoclasts. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(231):239–71. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3286076/>
35. Dean DD, Shwartz Z, Liu Y, Blanchard CR, Agrawal CM, Mabrey JD, Sylvia VL, Lohmann CH, Boyan BD. The effect of ultra-high molecular weight polyethylene wear debris on MG63 osteosarcoma cells in vitro. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81(4):452–61. **Crossref**

36. Ingham E, Fisher J. The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. *Biomaterials* 2005;26(11):1271-86. **Crossref**
37. Smith SE, Harris WH. Total hip arthroplasty performed with insertion of the femoral component with cement and the acetabular component without cement: ten- to thirteen-year results. *J Bone Joint Surg Am* 1997;79(12):1827-33. **Crossref**
38. Childs LM, Goater JJ, O'Keefe RJ, Schwarz EM. Efficacy of etanercept for wear debris-induced osteolysis. *J Bone Miner Res* 2001;16(2):338-47. **Crossref**
39. Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE. The John Charnley Award Inhibition of wear debris osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop Relat Res* 1997;(344):33-43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9372756/>
40. Lyons AR, Owen JE, Freedholm DA, et al. Effect of alendronate on periprosthetic bone mass. *Transactions of the 10th Combined Meeting of the Orthopaedic Associations of the English Speaking World; Auckland, New Zealand; February 1-6, 1998. p.209.*
41. Goodship AE, Lawers TJ, Green J, et al. The use of bisphosphonates to inhibit mechanically related bone loss in aseptic loosening of hip prostheses. *Trans Orthop Res Soc* 1998;23:2.
42. Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, Jurvelin JS, Suomalainen OT, Alhava EM. Monitoring of periprosthetic BMD after uncemented total hip arthroplasty with dual-energy x-ray absorptiometry: a 3-year follow-up study. *J Bone Miner Res* 2001;16(6):1056-61. **Crossref**
43. Ryd I, Albrektsson BE, Carlsson I, Dansgård F, Herberts P, Lindstrand A, Regné L, Toksvig-Larsen S. Roentgen stereophotogrammetric analysis as a predictor of mechanical loosening of knee prostheses. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77-B(3):377-83. **Crossref**
44. Goater JJ, O'Keefe RJ, Rosier RN, Puzas JE, Schwarz EM. Efficacy of ex vivo OPG gene therapy in preventing wear debris induced osteolysis. *J Orthop Res* 2002;20:169-73. **Crossref**
45. Yang SY, Wu B, Mayton L, Evans CH, Robbins PD, Wooley PH. IL-1 Ra and VIL-10 gene transfer using retroviral vectors ameliorates particle-associated inflammation in the murine air pouch model. *Inflamm Res* 2002;51(7):342-50. **Crossref**
46. Yang SY, Wu B, Mayton I, Mukherjee P, Robbins PD, Evans CH, Wooley PH. Protective effects of IL-1Ra vIL-10 gene transfer on a murine model of wear debris-induced osteolysis. *Gene Ther* 2004;11(5):483-91. **Crossref**
47. Fisher J, McEwen HMJ, Tipper JI, Galvin AL, Ingram J, Kamali A, Stone MH, Ingham E. Wear, debris, and biologic activity of cross-linked polyethylene in the knee: benefits and potential concerns. *Clin Orthop Relat Res* 2004;(428):114-9. **Crossref**
48. Frankowski JJ, Watkins-Castillo S. *Primary Total Knee and Hip Arthroplasty Projections for the US Population to the Year 2030*. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2002.