

چرا فرسایش پلی اتیلن باید مورد مطالعه قرار گیرد؟

(مقاله مروری)

دکتر عیسی نواب شیخ الاسلام، دکتر افسین طاهری اعظم، احمد انصاری
«دانشگاه علوم پزشکی تهران»

Why Polyethylene Wear Should be Studied?

(Review Article)

Essa Navab, MD; Afsin Taheri, MD; Ahmad Ansary, MD

Tehran University of Medical Sciences

خلاصه

خرده‌های حاصل از فرسایش پلی اتیلن از علل اصلی استئولیز و شل‌شدگی مفصل مصنوعی می‌باشد. فرسایش، به خصوصیات درونی پلی اتیلن (شامل طبیعت پلیمر خصوصاً وزن ملکولی آن، روش تهیه اجزای آن و روش استریل کردن) و نیز شرایط خارجی شامل نیروهای اعمال شده روی ماده، طراحی پروتز و غیره وابسته می‌باشد. تشخیص زودرس استئولیز موجب آسان کردن جراحی مجدد می‌شود و در پی آن نتایج بهتر می‌گردد.

نقش خرده ریزه‌های پلی اتیلن در شل‌شدگی پروتزهای ارتوپدی تحت مطالعات گسترده قرار گرفته است. با وجود همه این مشکلات، پلی اتیلن هنوز ماده‌ای عالی برای ایمپلانت‌های ارتوپدی بوده و غیر محتمل است در آینده نزدیک با ماده دیگری جایگزین گردد. ولی با این وجود توجه به بهینه سازی پلی اتیلن و نیز طراحی ساختارهای مفصل مصنوعی جهت کاستن از خرده‌های حاصل از فرسایش لازم است. اخیراً اجازه استفاده از پلی اتیلن cross-linked برای ایمپلانت‌های ارتوپدی توسط FDA (Food and Drug Administration) داده شده است. این پلی اتیلن با هدف کاستن از فرسایش و توسط تشعشع با اشعه گاما ایجاد می‌گردد.

افق آینده را بهبود تحمل خرده‌های ناشی از فرسایش با تأثیر مستقیم روی مکانیسم التهاب؛ مهارکننده‌های اینترلوکین‌ها و سایر درمان‌های ایمنونولوژیک و دارویی ترسیم می‌کند. استفاده از تست‌های بهتر برای تشخیص فرسایش همانند سی تی اسکن اسپیرال در حال پیشرفت است.

Abstract

Wear debris of polyethylene (PE) is the main factor causing osteolysis and loosening.

Wear depends both on intrinsic characteristics of the PE and on the extrinsic conditions. The extrinsic conditions are the forces acting on the material, the prosthetic design and the other constituents of the prosthesis. Early diagnosis of osteolysis is important to ensure easier revision surgery and more reliable results.

The intrinsic characteristics are a result of the nature of the polymer resin (especially its molecular weight); the mode of manufacture of the component (extrusion; compression; and molding) and the sterilization method.

The role that particulate polyethylene debris plays in loosening of total joint prostheses has come under increasing scrutiny.

Despite these problems, polyethylene remains a super material for orthopaedic implants and is unlikely to be replaced by any new or better polymer in the near future. However, improvements in the polyethylene itself and in the design of components are necessary to decrease wear debris. Cross-linked UHMWPE (Ultra High Molecular Weight Polyethylene) has been recently approved by FDA for use in orthopaedic implants. The majority of commercially available UHMWPE orthopaedic components are cross-linked using gamma radiation.

شل شدن پروتزهای مفصلی است، کاستن از شل شدن با کاهش فرسایش پلی اتیلن امکان‌پذیر می‌باشد^{۱،۲،۳}. نقش مضر

از آنجایی که فرسایش پلی اتیلن نشان‌دهنده مکانیسم اصلی

مقدمه

است و واسطه‌های التهابی مربوطه بهتر شناخته شده‌اند^{۱۶،۱۵،۱۴،۳،۲،۱}. اخیراً عنوان می‌گردد که مکانیسم بیولوژیک منجر به شل‌شدگی، توسط فعال شدن ماکروفاژها و با واسطه خرده‌های حاصل از پلی اتیلن UHMW است^{۱۷}. همچنین اکنون مشخص شده است که انتخاب تعویض مفصل، مکانیسم ثابت شدن ابتدایی را در اولویت قرار نمی‌دهد (می‌توان این ثابت شدن را به صورت رضایت‌بخشی با سیمان یا بدون سیمان به دست آورد)^{۱۸،۹}. آنچه در اولویت قرار دارد اجتناب و گریز از استئولیز ثانویه است^{۸،۹}.

بدین منظور حداقل سه نکته اساسی را باید در نظر گرفت:

۱- کاهش تولید خرده‌های پاتوژن، در فضای بین استخوان و پروتز یا سیمان و استخوان^{۹،۸} و تلاش در کاستن از تولید خرده‌ها توسط پلی اتیلن با بهینه‌سازی آن (Texturing سطحی، پلی اتیلن (cross-link)^{۱۹}).

۲- کاهش دسترسی به فواصل (interface) توسط خرده‌ها، برای مثال در مفصل هیپ بستن فاصله استخوان-پروتز با سیمان، و برای پروتزهای بدون سیمان بستن فاصله فلز-استخوان با پلی اتیلن^{۲۰،۱۸،۱۴}.

۳- بهبود تحمل خرده‌های ناشی از فرسایش؛ با اثرگذاری مستقیم روی مکانیسم التهاب، می‌توان بر نقش بیس فسفونات‌ها (bisphosphonates)، مهارکننده‌های ایترلوکین و و یا سایر درمان‌های ایمونولوژیک تاکید کرد^{۱۶،۱۵،۹}.

خصوصیات فرسایش پلی اتیلن به سه عامل زیر بستگی دارد:

۱- تولید پلی اتیلن^۲ - تولید ایمپلانت^۳ - استیریلیزاسیون که هر یک به متغیرهای متعددی مرتبط است^{۲۱،۹،۸}.

تولید پلی اتیلن و ایمپلانت

اولین قدم در تولید پلی اتیلن ایجاد پودر پلیمر است^{۲۲،۲۱}. در مرحله بعد با به هم چسباندن قطعات ریز با فرایندهای فیزیکی برای ایجاد قالب (bar) با استفاده از روش استخراج (extrusion) و پلاک با استفاده از روش فشردن (compression) یا مولاژ که در کارخانه به صورت مکانیکی با تولید این قطعات صورت می‌گیرد^{۲۲،۲۱}. (مرحله استخراج؛ با ریختن قطعات پلی اتیلن در یک قالب گرم انجام می‌شود و در مرحله فشردن پودر پلی اتیلن گرم را فشرده می‌کنند و از آن پلاکی ساخته می‌شود که قطعات به صورت مکانیکی از آن تولید می‌گردد و در نهایت مولاژ با تزریق مستقیم پلی اتیلن گرم و فشرده بدست

خرده‌های سیمانی (cement debris) که به‌عنوان یک دلیل اساسی در شل شدن پروتزها توسط Judet در حدود سالهای ۱۹۷۲ اولین پروتزهای مفصل کامل بدون سیمان را ابداع کرد، دنبال شده است^۱. متأسفانه در صورتی که ثابت شدن ابتدایی این پروتزها با فشار (press - fit) به دست آید شل شدن ثانوی کمتر نخواهد بود که نشان‌دهنده این است که سیمان تنها فاکتور دخیل در شل‌شدگی نیست^۴. در سال ۱۹۷۴، Willert & Semlitsch نشان دادند که شل‌شدگی از طریق حضور بافت در فاصله بین استخوان و پروتز و توسط خرده‌های پلی اتیلن ایجاد می‌گردد^۵. چند سال بعد Langlais & Postel در مطالعات بافت‌شناسی و ایمونولوژی نشان دادند که همین مقدار شل‌شدگی می‌تواند در غیاب پلی اتیلن در پروتزهای فلز-فلز صورت گیرد^{۶،۱}. گروهی به کاهش فرسایش با استفاده از سرامیک اشاره کرده‌اند. همانند سیمان؛ سرامیک‌ها دارای اثر مستقیم روی استئوبلاستها هستند و پاسخ سلولی به نوع اجزا بستگی دارد^۷.

مکانیسم و عوامل شل شدن پروتز

مکانیسم شل شدن ایجاد یک پانوس (pannus) التهابی توام با حضور ماکروفاژها در محل اتصال استخوان به پروتز می‌باشد، که طبیعت غیر حساسیتی داشته و غیراختصاصی نسبت به ماده به کار رفته می‌باشد؛ (زیرا ایجاد آن با خرده‌های فلزی، پلی اتیلن یا سیمان ممکن است)^{۸،۹}. عنصر مهم این است که ذرات باید آنقدر کوچک باشند که بتوانند فاگوسیتوز شده و ماکروفاژها را فعال نمایند. اینکه این واکنش‌ها تا چه مقدار به شکل و اندازه اجزا وابسته است؛ هنوز ناشناخته مانده^{۱۰،۱۱} ولی باید خرده‌ها به تعداد کافی موجود باشند^{۱۲،۳،۱}. اخیراً توجه به ساختن پلی اتیلن‌های (Ultra High Molecular Weight) UHMW شده که اجزا با روش‌های Texturing سطحی در اندازه و شکل کنترل شده ایجاد گردند^{۱۳}. به خوبی مشخص شده است که روش ثابت شدن مفصل مصنوعی هر چه باشد، شل شدن در نتیجه استئولیز اطراف پروتز رخ می‌دهد که ابتدا میکروسکپی و بعد قابل مشاهده در عکس‌های پرتونگاری است و در نهایت علائم بالینی و توأم با درد خواهد بود^{۱۳}. قبلاً با اشاره به نقش فرسایش پلی اتیلن چنین استنباط می‌شد که ایجاد پانوس به دلیل یک پدیده جانبی ناشی از نفوذ سر فمور به استابولوم از طریق حرکت مداوم آن ایجاد می‌گردد، ولی در سال‌های اخیر مکانیسم ایجاد پانوس از بین برنده استخوان به‌طور دقیق‌تری مشخص شده

که میزان صحیح آن (برای کشتن (10000 cfu/piece) ۱/۴ مگارد کافی است. بعضی صنایع به جای ۲/۵ مگارد از ۱/۸ مگارد استفاده می‌کنند^{۲۴}. تحقیقات نشان داده است که ۰/۵ مگارد برای کشتن باکتریها کافی است. اما صنایعی که از دوزهای بالاتر استفاده می‌کنند با هدف بهتر کردن کیفیت ساختار پلی اتیلن است که این موضوع پتانسیل‌های مکانیکی بیشتری را سبب می‌شود^{۲۴}. استریلاسیون با اشعه گاما در محیط هوا موجب آغاز پروسه اکسیداسیون در پلی اتیلن می‌گردد که ایجاد رادیکال‌های آزاد می‌کند و منجر به کاستن از cross-link شدن و افول خواص مکانیکی محصول می‌گردد^{۲۱}.

۲- اکسید اتیلن: نیازمند خارج کردن گاز بطور کامل پس از اتمام پروسه می‌باشد. زیرا اکسید اتیلن برای انسان سرطان‌زا است^{۲۳}.
 ۳- پلاسمای گازی: به نظر می‌رسد به طور مساوی مؤثر باشد و منجر به تغییر خصوصیات ساختاری پلی اتیلن نمی‌شود. مدت کمی پس از استریلاسیون تفاوت چندانی بین پروتزه‌های استریلیزه شده با پلاسمای گازی و انواعی که در معرض اشعه قرار گرفته‌اند وجود ندارد^{۲۴،۲۳}. براساس جدیدترین مطالعه (سال ۲۰۰۴)؛ روش استریلاسیون از نوع رزین به کار رفته در PE degradation مهم‌تر است^{۲۵}.

استئولیز

مکانیسم ایجاد استئولیز می‌تواند از سه جنبه، که شامل مسایل پیشگیری و درمان است، مورد توجه قرار گیرد:

۱- تولید ذرات فرسایشی ۲- دسترسی این ذرات به استخوان اطراف پروتز ۳- پاسخ سلولی به خرده‌های ریز^{۲۷،۲۶}.

● نقشی که ذرات پلی اتیلن در شل شدن پروتزه دارند، مورد موشکافی فزاینده‌ای قرار گرفته است^{۲۸،۱۶،۱۵،۳،۲،۱}. ذرات پلی اتیلن و خرده‌های دیگر از طریق مایع مفصلی گسترش می‌یابند. جریان مایع براساس شیب فشار ایجاد می‌شود و هر نقطه استخوان که مایع به آنجا برسد، ناحیه‌ای بالقوه برای رسوب خرده‌ها می‌باشد. موضوع فوق منجر به مطرح شدن نظریه فضای مفصلی مؤثر (effective joint space) توسط Harris & Schmalzreid گردیده است^{۲۹}. نشان داده شده است که ذرات ناشی از فرسایش پلی اتیلن در ارتباط با استئولیز در اطراف اجزای تعویض مفصل هیپ بدون سیمان نقش دارند^{۱۸}. براساس نظرخواهی شورای تعویض مفصل لگن ۱۹۹۴ (NIH Consensus Statement on Total Hip Replacement)

می‌آید^{۲۲،۲۱}. قطعه نهایی نیز به صورت مستقیم با شکل دادن تحت گرما و افزایش فشار می‌تواند به دست آید و در نهایت ایمپلانت استریلیزه می‌شود^{۲۴،۲۳،۲۲}.

بر خلاف یک عقیده شایع، ماده‌ای ثابت برای تولید پلی اتیلن‌های جراحی وجود ندارد^{۲۱}. در دنیا تنها چهار مرکز برای تولید پلی اتیلن جراحی وجود دارد، اما پودرهای تولید شده کاملاً با هم متفاوت است^{۲۲،۲۱}. در اروپا Hostalen GUR4113 که توسط Hoechst آلمان تولید می‌شود، بر اساس استانداردهای بین‌المللی ISO 5834 1.2 تولید می‌شود^{۲۲،۲۱}. وزن مولکولی آن ۴/۴ میلیون (RSV) و توانایی مقاومت قابل توجه در برابر فشار دارد^{۲۲،۲۱}. Hostalen GUR 4150 HP توسط Hoechst ایالات متحده تولید می‌شود^{۲۲،۲۱}. این مولکول وزن بالاتری دارد (۷/۵ میلیون) ولی توانایی تحمل فشار کمتری دارد و براساس استاندارد آمریکایی ASTM F 64884 تولید می‌گردد^{۲۲،۲۱}. پلی اتیلن HIFAX 1900 در آمریکا توسط Himont با وزن مولکولی کم (۲ میلیون) تولید می‌شود که آنرا بطور انتخابی برای قطعاتی که می‌خواهند از ابتدا شکل دهند به کار می‌برند^{۲۲،۲۱}.

استریلیزاسیون

فقط سطح قطعات پلی اتیلن نیاز به استریلیزاسیون دارد^{۲۵}. زیاده در هنگام تولید تا 200°C به مدت نیم ساعت گرم می‌گردند، که منجر به استریلیزاسیون عمقی می‌شود^{۲۵}. امروزه از تشعشع گاما به میزان ۲/۵ مگارد (Mrad) استفاده می‌شود^{۲۴}. اما تشعشع نیز عوارض ناخواسته (اکسیداسیون پلی اتیلن) و همینطور فواید خاص خود (بهم چسباندن پلی اتیلن یا cross-link) را دارد^{۲۳،۲۲}. هم اکنون از سه روش تشعشع، اکسید اتیلن و پلاسمای گازی جهت استریلیزاسیون استفاده می‌شود^{۲۴،۲۳،۲۱}.

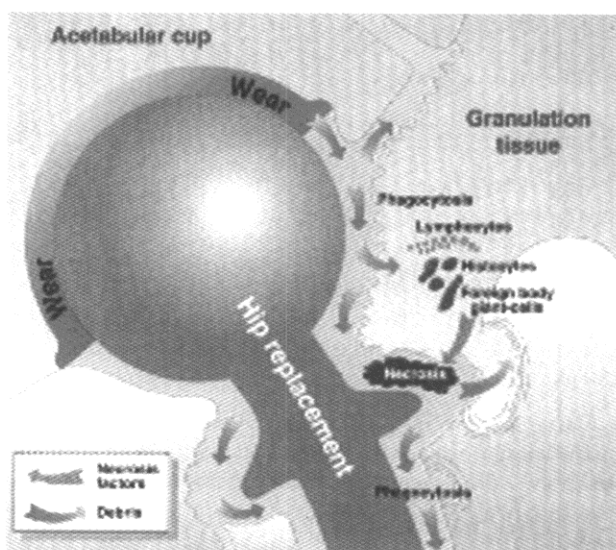
۱- تشعشع: استریلیزاسیون بوسیله اشعه گاما در یک محیط غیر فعال و به طور رایج در گاز نیتروژن یا محیط خلأ انجام می‌شود که این اثرات سوء اکسیداسیون و رها کردن رادیکال‌های دیگر را کم می‌کند. قانونی برای میزان تشعشع مورد استفاده وجود ندارد^{۲۴}. اما بر اساس میزان استفاده شده در صنایع غذایی و کشاورزی دوز مورد استفاده ۲/۵ مگارد است^{۲۴}. این مقدار تشعشع دوز بالایی است. زیرا اگر آنرا با دوز ۶۰ Gy که حداکثر دوز قابل قبول برای اشعه دادن به یک تومور بدخیم است مقایسه کنیم این تشعشع ۴۰۰ برابر قوی‌تر است. در حقیقت میزان اشعه مورد نیاز بر اساس توان زیستی و میزان کشندگی برای باکتری تعیین می‌شود

توسط ماکروفاژها فاگوسیتوز شده و موجب آزاد شدن واسطه‌های شیمیایی مسئول استئولیز می‌گردند و ماکروفاژها نیز قادر به فاگوسیتوز ذرات بالای ۱۰ میکرون نیستند، این ذرات توسط سلول‌های ژیانته (Giant Cells) احاطه می‌شوند ولی فرایند استئولیز صورت نمی‌پذیرد. توانایی تولید ذرات پلی اتیلن اساساً در پروتئزهای زانو و هیپ متفاوت است و در مجموع به نظر می‌رسد زانو ذرات بزرگتری نسبت به هیپ می‌سازد.^{۲۸} بنابراین تمایل کمتری برای ایجاد استئولیز در اطراف پروتئزهای زانو نسبت به پروتئزهای هیپ وجود دارد.^{۲۸}

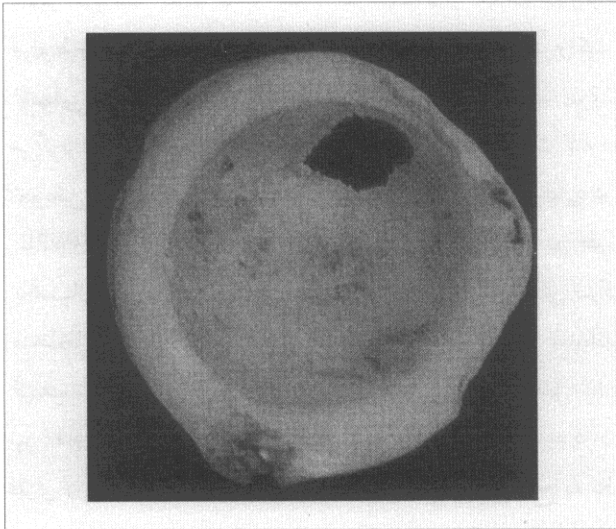
مشخص شده است که بهم چسبیدن شدن پلی اتیلن موجب بهبود مقاومت UHMWPE در برابر فرسایش می‌گردد^{۲۱،۱۹} و اکثر کارخانه‌های بزرگ تولیدکننده محصولات ارتوپدی، پلی اتیلن‌های بهم چسبیدن (cross-linked) را برای استفاده بالینی تولید می‌کنند^{۲۱}؛ برای ایجاد cross-link دو فرآیند شامل فرآیند شیمیایی و فرآیند تشعشع به کار می‌روند؛ در فرآیند اول از پراکسیدهای ارگانیک بهره گرفته‌اند ولی هنوز توسط FDA تأیید نشده است و بدین منظور عمدتاً تولیدکنندگان محصولات ارتوپدی از تشعشع استفاده می‌کنند^{۲۱}؛ ولی مکانیسم مولکولی آن کاملاً معلوم نبوده و جهت ایجاد cross-link از تشعشع با اشعه گاما و یا بتا جهت جلوگیری از اکسیداسیون متعاقب تشعشع و کوتاه شدن زنجیره پلی اتیلن از اتیلن اکساید برای استریل کردن پلی اتیلن cross-linked استفاده می‌گردد متغیرهای دخیل در خصوصیات مکانیکی پلی اتیلن cross-link رزین و تکنیک ساخت و روش تشعشع و میزان دوز آن می‌باشد؛ تحقیقات جاری نشان داده‌اند که افزایش دوز تشعشع موجب افزایش cross-link شدن می‌گردد ولی از طرفی افزودن دوز تشعشع اثرات منفی روی خواص مکانیکی پلی اتیلن دارد^{۲۷،۲۱،۱۹}. پاسخ سلولی به خرده‌ریزها موضوع اصلی مطالعات مختلف بوده است^{۱۳}. در سال ۱۹۸۳ Goldring و همکارانش ابتدا موضوع ایجاد غشای شبیه سینوویال (synovial-like membrane) در اطراف اجزای شل شده مفصل تعویض شده هیپ را مطرح کردند^{۳۱}. این غشاء حاوی ماکروفاژ بوده، قادر به تولید مقادیر زیادی کلاژناز و پروستاگلندین E2 می‌باشد. Chiba و همکارانش^{۳۲} روی غشای مرتبط با اجزای فمور غیرسیمانی، سطوح بالاتر TNF (Tumor Necrosing Factor) و IL1, IL6 را در کانون‌های استئولیزی یافتند^{۳۱}. اجزا بزرگتر در کپسول مفصلی و انواع با سایز کوچکتر در نواحی دورتری چون کانال فمور یافت

به نظر می‌رسد علت غالب عدم موفقیت دراز مدت پروتئزها مربوط به تولید خرده‌های ریز باشد که به نوبه خود باعث واکنش التهابی و متعاقب آن باز جذب استخوان در اطراف پروتئز می‌گردند^{۱۳،۱۰}. تخمین‌های معمولی نشان دهنده آنست که در تعویض کامل مفصل هیپ ممکن است در حدود یک میلیارد ذره UHMWPE در اندازه میکرون و کوچکتر از میکرون در طول یکسال تولید شوند. ذرات UHMWPE در نزدیکی نوک متخلخل اجزای استخوان فمور که ظاهراً بخوبی فیکس شده‌اند؛ کشف شده (شکل ۱) و ممکن است استئولیز در غیاب شل شدن نیز اتفاق بیفتد^۸. همچنین اهمیت نسبی پلی اتیلن نسبت به ذرات فلزی در این فرآیند ناشناخته است^۹. این موضوع واضح به نظر می‌رسد که در مفصل‌های دارای سطح تحمل کننده از جنس UHMWPE، حجم ذرات UHMWPE بسیار بیشتر از ذرات فلزی است^۹. یک مطالعه آزمایشگاهی نشان می‌دهد که ذرات آلیاژ تیتانیوم توانایی بیشتری در ایجاد پاسخ از سوی ماکروفاژها نسبت به ذرات UHMWPE دارند^۳. در سال ۱۹۷۶ Willert و Semlitsch به این یافته دست پیدا کردند که ایجاد نسج غشایی به دلیل ذرات پلی اتیلن در مایع مفصلی باعث استئولیز می‌شود و Postel و Langlais بر این عقیده‌اند که وجود غشاء منحصراً مربوط به ذرات پلی اتیلن نمی‌باشد و فرسایش در پروتئزهای فلز روی فلز (metal on metal) و سرامیکی نیز می‌تواند ایجاد گردد^{۳۰،۱۴،۵،۱}.

● خرده ریزهای پارتیکوله پلی اتیلن در اندازه‌های مختلفی ایجاد می‌گردند. از آنجایی که ذرات کوچکتر از یک میکرون به سرعت



شکل ۱. مکانیسم ایجاد التهاب به وسیله خرده‌های پلی اتیلن



شکل ۲. تصویر ماکروسکوپی پلی اتیلن فرسایش یافته

خرده‌ها با استفاده از cross-link کردن پلی اتیلن با تشعشع، که موضوع جدید در حال بررسی بیشتر است^{۱۳، ۱۹، ۲۵}.
رویکرد آینده باید معطوف به کاستن از میزان تولید ذرات کاهش فضای غشایی بین پروتز و استخوان و افزایش تحمل (تولرانس) بدن به پلی اتیلن و توجه به جنبه‌های ایمنولوژیک و دارویی باشد^{۹، ۱۱}. در تازه‌ترین مطالعات حیوانی، تأثیر چندین دارو در توقف روند شل‌شدگی تحت بررسی قرار گرفته است^{۱۶}.

- دکتر عیسی نواب شیخ الاسلام، ارتوید
- دکتر افشین طاهری اعظم، دستیار ارتوید
- احمد انصاری، دانشجوی پزشکی

شده‌اند. نتایج مطالعات هیستوشیمی و ایمنولوژی نشان می‌دهد که ذرات کوچک و نامنظم موجب افزایش ایترلوکینها و TNF می‌گردند^{۲۶، ۳}. اما ذرات بزرگتر موجب افزایش ترشح پروستاگلندین E2 می‌گردند^{۲۶، ۳}. مطالعات، فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان به همراه جذب قطعات فعال شده کمپلمان به پلی اتیلن را نشان می‌دهند؛ که توسط تست الیزا (ELIZA) تاییده شده است^۱. ایمنوهیستوشیمی جهت ردیابی $IL\alpha$ و $IL1\beta$ و IL6 و TNF که به طور مستقیم باعث جذب استخوانی و به طور غیر مستقیم موجب ساختن سایتوکاین‌های القاکننده باز جذب استخوان می‌گردند به کار رفته است^{۲۸، ۱۵، ۳، ۲، ۱}. در سال ۱۹۹۹ Hernigou و همکارانش^{۳۳} در مطالعه‌های اشاره کرده‌اند که افزایش سطح IL6 در خون بیماران با پروتزهای قدیمی به عنوان نشانی برای استئولیز بررسی شده است.

افق آینده

علی‌رغم مشکلات موجود، (شکل ۲) پلی اتیلن هنوز یک ماده عالی برای پروتزهای به کار رفته در ارتوپدی محسوب می‌گردد و بعید به نظر می‌رسد که در آینده نزدیک با هیچ نوع پلیمر دیگری جایگزین شود؛ هرچند بهینه سازی پلی اتیلن و تحول در طراحی اجزا جهت کاهش ذرات ناشی از فرسایش و پیامدهای آن لازم به نظر می‌رسد^{۲۲، ۹}. مناسب بودن ضخامت پلی اتیلن و حمایت به وسیله زیربنای فلزی (metal back) و کاستن از حرکت بین پلی اتیلن و زیربنای فلزی نکاتی است که باید در طراحی اجزا، مورد ملاحظه قرار گیرند^{۹، ۱}. از رویکردهای فعلی، تلاش جهت کاستن از تماس سیستم ایمنی با عوامل محرک و ذرات پلی اتیلن و دخالت در روند التهاب می‌باشد^{۱۶، ۹}. توجه به کاستن از تولید

References

1. Zhu YH, Chiu KY, Tang WM. Review article. Polyethylene wear and osteolysis in total hip arthroplasty. *J Orthop Surg.* 2001;91(1):91-99.
2. Wang KY, Home JG, Devane PA, Wilson T, Miller JH. Chemical Eluates from ultra-high molecular weight polyethylene and fibroblast proliferation. *J Orthop Surg.* 2001;9(1):25-33.
3. Fiorito S, Magrini L, Goalard C. Pro inflammatory and anti inflammatory circulation cytokines and peri prosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Br.* 2003;85:1202-6.
4. Archibeck MJ, Jacobs JJ, Roebuck KA, Glant TT. The basic science of periprosthetic osteolysis. *Instr Course Lect.* 2001;50:185-95.
5. Willert HG, Ludwig J, Semlitsch M. Reactin of bone to metacrylate after hip arthroplasty: a long-term gross, light microscopic, and scanning electron microscopic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1974;56(7):1368-82.
6. Langlais F, Postel M, Berry JP, Le Charpentier Y, Weill BJ. Intolerance to the products of wear of total hip prostheses. Anatomopathological and immunological study of 30 cases (author's trensl). *Int Orthop.* 1980;4(2):145-53.
7. Lohmann CH, Dean DD, Koster G, et al. Ceramic and PMMA Particles differentially affect osteoblast phenotype. *Biomaterials.* 2002;23(8):1855-63
8. Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA. A literature review of association between wear and osteolysis in total

hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002;17(5):649-61.

9. **Reis MD**, Complications in primary total hip arthroplasty; Avoidance and Management Wear. *Instr Course Lect*. 2003;52:257-65.

10. **Sethi RK, Neavyn MJ, Rubash HE, Shanbhag AS**. Macrophage response to cross-linked and conventional UHMWPE. *Biomaterial*. 2003;24(15):2561-73

11. **Perry MJ, Mortuza FY, Ponsford FM, et al**. Properties of tissue from around cemented joint implants with erosive and/or linear osteolysis. *J Arthroplasty*. 1997;12(6):670-6.

12. **Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH**. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylen wear debris and concept of effective joint space. *J Bone joint surg*. 1992;74:849-63

13. **Chiesa R, Tanzi MC, Alfonsis, et al**. Enhanced wear performance of highly cross-linked UHMWPE for artificial joints. *J Biomed. Mater Res*. 2000;50(3):381-7.

14. **Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, et al**. Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 2003;(410):1652-72.

15. **Huk OL, Zukor DJ, Antoniou J, Petit A**. Effect of pamidronate on the stimulation of macrophage TNF-alpha release by ultra-high-molecular-weight polyethylen particles: a role for apoptosis. *J Orthop Res*. 2003;21(1):81-7.

16. **Thadani PJ, Waxman B, Sladek E, et al**. Inhibition of particulate debris-induced osteolysis by alendronate in rat model. *Orthopedics*. 2002;25(1):59-63.

17. **Granchi D, Ciapetti G, Amato I, et al**. The influence of alumina and ultra-high-molecular-weight polyethylen particles on osteoblast-osteoclast cooperation. *Biomaterials*. 2004;25(18):4037-45

18. **Barrack RL, Castro FP Jr, Szuszczewicz ES, Schmalzried TP**. Analysis of retrieved uncemented porous-coated acetabular component in patients with and without pelvic osteolysis. *Orthopedics*. 2002;25:1373-8.

19. **Backer DA, Bellare A, Pruitt L**. the effects of degree of cross-linking on the fatigue crack initiation and propagation resistance of orthopedic-grade polyethylen. *J Biomed Mater Res*. 2003;66(1):146-54

20. **Kobayashi A, Freeman MA, Bonfield W, et al**. Number of polyethylen particles and osteolysis in total joint replacements. A quantitative study using a tissue-digestion method. *J Bone Joint Surg*. 1997;79:844-8.

21. **Collier JP, Currier BH, Kennedy FE, et al**. Comparison of cross-linked polyethylene materials for orthopaedic applications. *Clin Orthop*. 2003;414:289-304.

22. **Fang HW, Hsu SM, Sengers JV**. Generation of narrowly distributed ultra-high molecular weight polyethylene particles by surface texturing techniques. *J Biomed Mater Res*. 2003;67:741-9.

23. **Affatato S, Bersaglia G, Emiliani D, et al**. The performance of gamma- and ETO-sterilised ultra-high-molecular-weight polyethylen acetabular cups tested under severe stimulator conditions. Part 2: wear particle characteristics with isolation protocols. *Biomaterials*. 2003;24(22):4045-55.

24. **Shen FW, McKellop HA**. Interaction of oxidation and cross-linking in gamma-irradiated ultra-high molecular weight polyethylene. *J Biomed Mater Res*. 2002;61:430-9.

25. **Willie BM, Ashrafi S, Alajbegovic S, Burnett T, Bloebaum RD**. Quantifying the effect of resin type and sterilization method on the degradation of ultra-high-molecular-weight polyethylen after 4 years of real-time shelf aging. *J Biomed Mater Res*. 2004;69A(3):477-89

26. **Elfick AP, Hall RM, Pinder IM, Unsworth A**. Variation in the wear-rate during the life of a total hip arthroplasty: a stimulator and retrieval study. *J Arthroplasty*. 2000;15:901-8.

27. **Schmalzried TP, Callaghan JJ**. Wear in total hip and knee replacements. *J Bone Joint Surg*. 1999;81A:115-36

28. **Oonishi H, Kadoya Y**. Wear of high-dose gamma-irradiated polyethylen in total-hip replacements. *J Orthop Sci*. 2000;5:223-8

29. **Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH**. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylen wear debris and the concept of the effective joint space. *J Bone Joint Surg Am*. 1992;74:849-63.

30. **Mabrey JD, Afsar-keshmiri A, McClung GA 2nd, et al**. Comparison of UHMWPE Particles in synovial fluid and tissues from failed THA. *J Biomed Mater Res*. 2001;58:196-202

31. **Goldring SR, Schiller AL, Roelkem, et al**. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg*. 1983;65A:575-84.

32. **Chiba J, Schwendeman LJ, Booth RE Jr, et al**. A biochemical, histologic, and immunohistologic analysis of membranes obtained from failed cemented and cementless total knee arthroplasty. *Clin Orthop*. 1994;229:114-24.

33. **Hernigou P, Intrator L, Bahrami T, et al**. Interleukin-6 in the blood of patients with total hip arthroplasty without loosening. *Clin Orthop*. 1999;336:147-54.