

## SPİNAL PEDİKÜLER TİTANYUM İMPLANTLARA KARŞI İMMÜN CEVAP IMMUNE RESPONSE TO TITANIUM SPINAL PEDICULAR IMPLANTS

Serdar ATAİZİ\*, Onur UYSAL\*\*, Erdal YAYLA\*,  
Murat BALOĞLU\*, Ahmet ÇEREZCİ\*, Faruk ALTINEL\*, Ahmet TURAN\*

### ÖZET:

Vertebra kırıklarında kullanılan titanyum implantlar, kemik iyileşmesi ve füzyon oluşana kadar bozulmuş olan dizilimde redüksiyonu korurlar. Bu implant cerrahilerinden sonra, erken ve geç dönemde, birçok problemle karşılaşmaktadır. En sık görülen problemler, enstrüman seçimine bağlı olanlar, füzyon problemleri, enfeksiyon, yetersiz enstrüman, implant kırılmaları ve psödoartrozdur. Ayrıca, sık gözlenmemekle beraber nadir görülen ve implantlara karşı oluşan immün yanıtı da bu problemler arasında sayabiliriz. İmmün yanıt, implantlar etrafında aseptik granülatöz bir enflamasyon şeklinde oluşur.

L3 kırığı nedeniyle opere edilen 53 yaşında bayan hasta, cerrahi sonrası sekizinci haftadan sonra başlayan hareket ve istirahatla olan ağrısı nedeniyle yatırılıp, tekrar tektik edildi. Herhangi bir radyolojik veya laboratuvar bozukluk gözlenmedi. Revizyon cerrahisine alındı. İmplantın etrafını saran yoğun granülasyon dokusu ile karşılaşıldı. Bu dokudan biyopsi alınıp, elektron mikroskopik incelemesi yapıldı. İmplant etrafına dökülen titanyum partiküllerinin sebep olduğu enfektif olmayan aseptik kronik enflamasyon, yapılan kesitlerde hücre düzeyinde de tespit edildi. Bu durum, yabancı cisme karşı olan bir immün reaksiyon olarak değerlendirildi ve az gözlenen bu sorunlu olgu sunularak, literatür bilgisi ışığı altında tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Enstrümantasyon, titanyum, immün cevap, histopatolojik inceleme

**Kanıt Düzeyi:** Olgu Sunumu, Düzey IV

### SUMMARY:

The titanium transpedicular implants that uses in vertebra fracture surgery are supply vertebra reduction until bone healing and fusion became. Because of these implants after surgery in early and late periods various problems can be seen. The most typical problems are connected with; instrument choice, fusion problems, infection, implant failure, and pseudoarthrosis. Also the reaction of immune response is a rare problem.

53 year old woman operated because of L3 fracture. 8 week after surgery the patient begin to complain about pain that occurs both in rest and movement. Patient admitted to clinic and began to research for pain. There was no pathology in radiology and laboratory.

We decided for revision surgery. In surgery zone we met granulation that was wrapping the implant environment. We took sample for electron microscopy. Titanium particles that spill around implant causes chronic inflammation. This inflammation detected in electron microscopy. We suggested that this event is a immune reaction to foreign substances. We discuss this rare case with literature documents.

**Key words:** Instrumentation, titanium, immune response, histopathological investigation

**Level of evidence:** Case report, Level IV

(\*) Yunusemre Devlet Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Eskişehir

(\*\*) Osmangazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Eskişehir

## GİRİŞ:

Omurga kırıklarının çeşitli nedenleri vardır. Bunlar arasında enfeksiyon, travma, osteoporoz, tümör, metastaz gibi nedenleri sayabiliriz. Omurga cerrahisinde kullanılan enstrümanlar, pek çok nedenle yaygın olarak omurga cerrahları tarafından kullanılmaktadır.

Omur kırıklarında 1959'dan beri, ilk olarak Boucher tarafından pediküler yolla posteriordan cerrahi uygulamalar yapılmaya başlanmıştır <sup>(1)</sup>. Günümüzde spinal cerrahi uygulamada fiksator olarak kullanılan pediküler vidalar, Ti6Al4V'den oluşan ve biyouyumluluğu en yüksek olan titanyum alaşımından yapılmaktadır <sup>(19)</sup>.

Omurga cerrahisinde kullanılan implantlarda, psödoartroz ve implant gevşemesinin ve protez etrafındaki osteolizin nedeni olarak, dökülen titanyum partiküllerine karşı olan bir immün yanıtın sonucu olduğu düşünülmektedir. Bu dökülen parçacıkların çoğu, implantın eklem yaptığı yüzeylerinden köken almaktadır <sup>(8)</sup>.

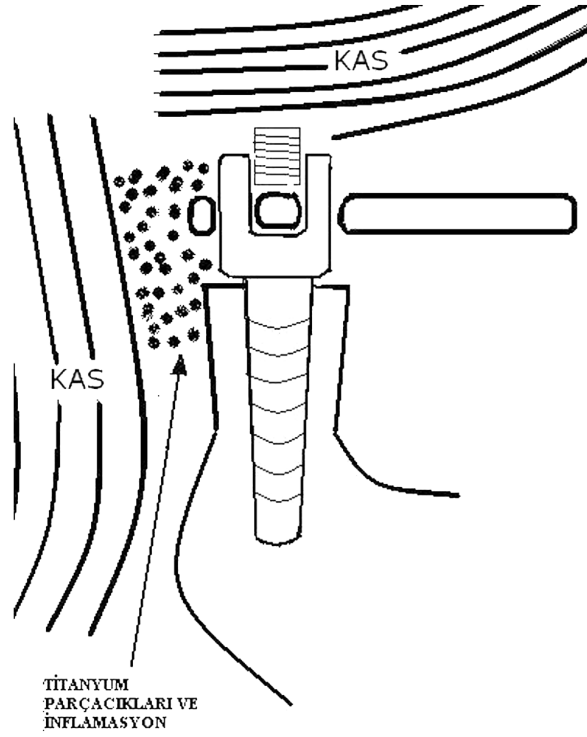
Vücut için yabancı bir cisim olması nedeniyle, kullanılan bu implant metallerine karşı enflamatuvar yanıt gelişmesi, doğal bir süreçtir. Bu enflamatuvar yanıt, metal üzerinde oluşan korozyona karşı, steril aseptik kronik bir enflamasyon tarzında oluşmaktadır <sup>(6)</sup>. Klinik olarak kendini ağrı ile belli eden enflamatuvar yanıtın oluşum mekanizmasında; spinal implant malzemelerinden, özellikle fiksasyon kısımlarından implant parçacıklarının salındığı ve serbestleştiği belirlenmiştir <sup>(8,10)</sup>. Çıkan bu partiküllerin fibro-enflamasyonu arttırdığı, reaktif oksijen intermediyatörlerinin ve proinflamatuvar sitokinlerin lokal olarak

hücrelerde yer aldığı ve bunların salınımla yumuşak dokuda enflamasyon ve hasar yarattığı, bunların tümünün de osteolizisi indüklediği ortaya konmuştur <sup>(7)</sup>.

Ameliyat sahasında ağrı nedeniyle revizyon cerrahisi uygulanmış, revizyon nedenini fibro-enflamatuvar granüloma bağlayan hasta serileri mevcuttur <sup>(6)</sup>. Bu çalışmada az görülen benzer özelliklere sahip olgunun sunulması ve literatür bilgileri ışığı altında tartışılması amaçlanmıştır.

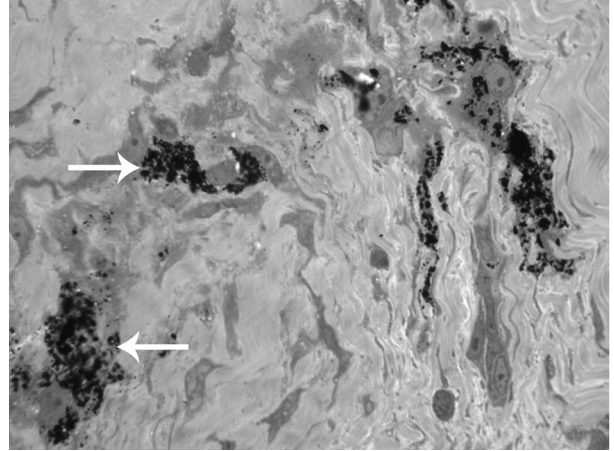
## OLGU SUNUMU:

Hastaneye müracaatından 3 ay öncesinde ağaçtan düşme öyküsü olan 53 yaşındaki hastaya bu süre zarfında da multipl alt ekstremitte kırıkları nedeniyle cerrahi müdahaleler uygulanmıştır. Sağ bacak ve bel ağrısı şikâyeti ile gelen hastanın nörolojik muayenesinde sağ SLR 30 derecede pozitif, sağ ayakta dorsifleksiyonda 4/5 motor kayıp olduğu tespit edilmiştir. Hastaya çekilen direkt röntgen, vertebra tomografisi, lomber MR incelemesinde, L3 omurda patlama kırığı olduğu belirlenmiştir. Laminektomi prosedürü uygulanmış ve kırık vertebranın iki üst ve bir altına pediküler vida uygulamasıyla allogreft kullanılarak posterolateral füzyon yapılmıştır. Hastanın erken dönemde şikâyetleri geçmiş ve bir yakınması olmamıştır. Sekizinci haftadan sonra füzyon bölgesinde, hareketle ve istirahatla olan ağrıları olduğu belirlenmiştir. Olguda yapılan laboratuvar, klinik ve radyolojik tetkikler sonucunda, başarısız bel cerrahisi düşünülerek olgu yeniden opere edilmiştir (Şekil-1).



**Şekil 1.** İmplant çevresinde yan yüzde, dağınık olarak, içinde siyah metal alanlarının da bulunduğu biyopsi örneğinin alındığı granülasyon bölgesi.

Cerrahi saha tekrar açıldığında, implant sisteminin çevresini saran, yoğun, içinde adacıklar halinde ve makroskopik olarak gözlenen, dağınık, siyah metaloz alanları olan granülasyon dokusuyla karşılaşmıştır. Bu granülasyon dokusundan biyopsi materyali alınmıştır (Şekil-2). Biyopsi örneği, elektron mikroskopik takibe alınarak incelenmiştir. 800 nm.lik yarı ince kesitlere Toluidin Mavisi ve 70 nm.lik ince kesitlere Uranil Asetat ve Kurşun Sitrat boyaması yapılmıştır. Kesitler Leica UC6 ultramikrotomunda alınmıştır. Transmisyon elektron mikroskop (TEM) analizleri, FEI Technai G2 Biotwin Spirit 120 KV ile yapılmıştır. Ayrıca, sahadan mikrobiyolojik yönden tetkik için kültür materyali de alınmıştır. Kültürde herhangi bir üreme olmadı saptanmıştır.



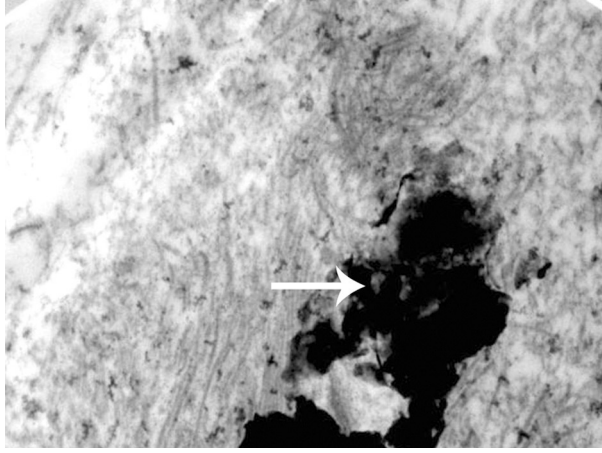
**Şekil 2.** Granülasyon dokusunda titanyum partiküllerinin doku içinde dağılımı (→). Toluidin mavisi, 100x.

Hastanın implant alanı etrafındaki granülasyon alanları, mümkün olduğunca temizlenmiştir. Tekrar füzyon için dekortikasyon ve greftleme yapılmıştır. İmplant gevşemesinin olup olmadığı kontrol edilerek saha tekrar kapatılmıştır. Revizyon sonrası dönemde, hastanın yakınmaları azalarak geçmiştir.

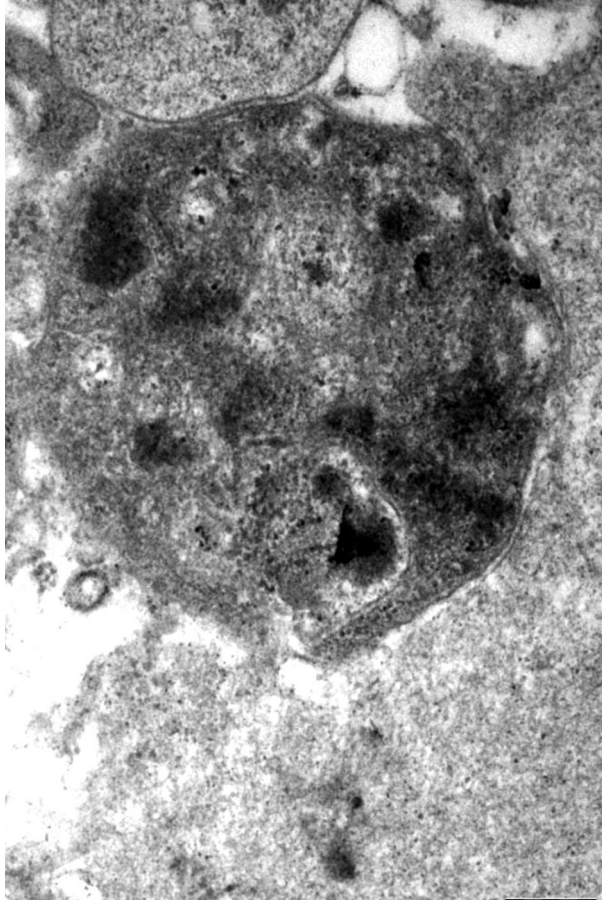
#### **SONUÇLAR:**

Cerrahi sahadan alınan biyopsi materyalinde yapılan elektron mikroskopik incelemede, yarı ince kesitlerde; granülasyon dokusunda bağ doku elemanlarının yoğun olduğu, hücresel olarak fakir, daha çok kollajenöz bir doku yer aldığı görülmüştür. Granülasyon dokusunda debrisin temizlenmesinden sonraki aşama olan; yoğun fibroblast hücreleri ve kollajen doku varlığı tespit edilmiştir. Yine doku içinde titanyum partikülleri ve makrofajlar gözlenmiştir. İnce kesit düzeyinde yapılan incelemede; fibroblastların yoğun gözlenmesi; kalıcı, sürekli bir doku hasarının tamir sürecinde olduğunu düşündürmüştür (Şekil-3). Toksik reaksiyon bulgusu olan PMNL'lere rastlanmamıştır. Makrofajların varlığı; lokal, kronik enflamatuvar reaksiyon bulgusu olarak yorumlanmıştır.

Posterolateral fibröz doku tabakasında, makrofajlar tarafından titanyum partiküllerinin fagosite edildiği görülmüştür (Şekil-4,5).



Şekil 3. Elektron mikroskopik görüntüde kollajen lifler (\*) ve titanyum partikülleri (→), 20500x.



Şekil 4. Elektron mikroskopik görüntüde makrofajın görünümü, hücre içi titanyum parçacıkları, 4300x.

### TARTIŞMA:

Omurga kırıklarında, 1959'dan beri, ilk olarak Boucher tarafından pediküler yolla posteriordan cerrahi uygulamalar yapılmış ve hala ileri tekniklerle üretilen ürünler aracılığı ile omurga cerrahlarınca uygulanmaktadır <sup>(1)</sup>. Omurga cerrahisinde kullanılan enstrümanlar, anterior veya posteriordan olmak üzere, pek çok nedene yönelik olarak kullanılmaktadır. Günümüzde spinal cerrahi uygulamada kullanılan pediküler vidalar, biyoinert yapıda olup, yapısı Ti6Al4V'den oluşan ve biyoyumluluğu en yüksek olan titanyum alaşımdan yapılmaktadır <sup>(19)</sup>.

Bütün transpediküler implantlar, kemik iyileşmesi ve füzyon gerçekleşene kadar omurganın stabilizasyonunu sağlama görevini üstlenirler <sup>(9,13)</sup>. Uygulama teknikleri açısından uzun segment ya da kısa segment pediküler internal fiksasyon teknikleri kullanılmaktadır. Neurwirth ve arkadaşları, genel olarak hasarlı omurun iki vertebra üstüne pedikül vidası uygulamasını tercih etmektedir <sup>(12)</sup>. Bizim olgumuzda da; kırık omurun iki üst ve bir alt sağlıklı omura pediküler vida uygulaması yapılmıştır.

Spinal implant malzemelerinin özellikle fiksasyon kısımlarından, metal parçacıklarının salındığı ve serbestleştiği uzun zamandır bilinmektedir <sup>(8,10)</sup>. Özellikle eklem implantlarının yüzey kısımlarından bu salınım gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalarda; titanyumun diğer metallerle kıyaslandığında, % 35 oranında salınma görülmüştür. Diğer metallerde ise bu oran % 7 olarak belirlenmiştir <sup>(4)</sup>.

Normal şartlarda implantın eklemleri arasındaki hareketlerine bağlı olarak küçük bir korozyon oluşmaktadır. Modüler eklemdaki aşınma korozyonu; silindirik yüklenme ile indüklenen implant komponentleri arasındaki küçük skalalı hareket ile (1-100 µm) oluşur. Bu

hareket, implantta küçük kırılmalar ve implantın metal yüzeyi üzerinde şekillenen oksit tabakasının yeniden oluşumu nedeniyle korozyon oranını artırır. Bu, relatif hareket bölgesinde bir çatlak oluşturur. Böylece lokal oksijen tüketimi nedeniyle korozyon hızlanır<sup>(6,8,19)</sup>. Revizyon cerrahilerinde, metal implantların kullanıldığı vakaların % 35'inden fazlasında aşınma korozyonu bulunmuştur<sup>(6)</sup>.

Ancak bu hareketle birlikte, asıl olarak erozyon oluşur. Erozyon arttığında implantın yüzeyinde okside bir tabaka gelişir. Eklem tarafından oluşturulan rölatif hareketlerle birlikte, bu bölgedeki lokal oksijen oranında bir azalma meydana gelir. Bu şekilde erozyon indüklenmiş olur. Mekanik olarak implant çevresindeki aşınma kimyasal değişiklikler yaratır. Bu olayda metal oksit formasyonu ile serbest enerji miktarında azalma meydana gelir, metal yüzeylerdeki H<sup>+</sup> ve CL<sup>-</sup> oluşumu artar ve bu da çevredeki pH'da bir azalmaya neden olur. Bu model; Gilbert ve Jacob tarafından Modüler Erozyon Modeli olarak kurulmuştur<sup>(8,10)</sup>. Bu metalik aşınma, en çok vida ile plakların birleşme yerinde olmaktadır ve bunun en sık nedeni de vidanın sıkıştırılması sırasında gerçekleşmektedir<sup>(3)</sup>.

Cook ve arkadaşları, bu konuyla ilgili olarak 19 hastalık bir seri yayınlamışlardır. Bu çalışmada, yakın zamanda posterior enstrüman uygulanan hastaların % 18'inde tekrar operasyon gerekmiştir<sup>(5)</sup>. Bunun nedeni ise operasyon sahasında oluşan ağrıdır. Bu durumun etiyolojik nedeni, tam olarak bilinmemektedir. Ancak, revizyonlar sırasında implantlarda erozyon ve aşınma izlenmiştir. Bu sonuçtan yola çıkarak elektron mikroskobu ile bu parçacıkların hücre içi durumları araştırılmıştır. Tüm bunlara bakarak aseptik granülomatöz enflamasyonun nedeninin, titanyum parçacıkları olduğu düşünülmüştür<sup>(11)</sup>. Spinal enstrümanlardaki revizyon cerrahisinde en çok karşımıza çıkan partiküller arasında titanyum, kobalt, kromiyum

ortofosfat gibi metalleri sayabiliriz<sup>(6,17)</sup>. Bu parçacıkların % 90'nı 1 µ'dan daha küçüktür, ortalama 0,5-5 µ arasındadır.

Yamaguchi ve arkadaşları, implant etrafındaki granülasyona ve titanyum parçacıklarına vida-rod bileşmelerinin üst ve yan komşu bölgelerinde daha yoğun rastlamışlardır., Bu alan bizim de biyopsi örneğini aldığımız yerle örtüşmektedir. Özellikle vida-rod bileşkesinin yan bölgesinde en belirgin enflamatuvar hücre olarak; makrofajlara rastladıklarını belirtmektedirler<sup>(19)</sup>.

Wang ve arkadaşları, enstrüman etrafındaki metallerden çıkan partiküllere karşı enflamasyonun oluştuğunu ve bunda ana mediyatör olarak sitokinlerin görev aldığını, bunların da tamamının yumuşak dokuda enflamasyonu ve hasarı yarattığını ortaya koymuşlardır<sup>(17)</sup>. İntermediatörlerin ve proinflatuar sitokinlerin lokal olarak hücrelerde yer aldığı ve bunların salınımıyla yumuşak dokuda enflamasyon ve hasar yarattığı, bunların tümünün de osteolizi indüklediği ortaya konmuştur<sup>(7)</sup>. Bu mediyatörler, sitokinler TNF-alfa, interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6). Bunlar makrofajları, nötrofilleri ve monositleri stimüle eder. TNF-α artmasıyla da osteoklastik aktivitede ve sellüler apoptozda artış olur. Yapılan 12 vakalık bir çalışmada da, metal implantın etrafı granülomatöz epitelloid membranlarla kaplı olduğu görülmüştür. 12 vakanın 11'inde intrasellüler TNF-α en yüksek oranda bulunan mediyatördü<sup>(6)</sup>. Bir diğer tespit ise; titanyumun, osteoblastik aktivitede rol oynayan Tip 1-3 kollajen prekürsörlerinin miktarını azalttığıdır<sup>(20)</sup>.

Bu metal parçacıkları, psödoartroz vakalarında füzyon olmuş vakalara göre daha yüksek miktarlarda bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, titanyum implant kullanılan tüm vakalarda, karakteristik olarak kronik enflamatuvar bir histopatolojik durum

saptanmıştır. Bizim de çalışmamızda, cerrahi alandan alınan biyopsi örneğindeki granülasyon dokusunda kalıcı, sürekli doku hasarı bulgularına rastladık. Özellikle kollajen lifler ve fibroblast hücre miktarındaki artış dikkat çekici idi. Dokudaki titanyum partikülleri belirgindi.

Makrofaj aktivasyonu ve implant debrisin, sürekli bir enflamasyona yol açtığı, bunun da geç enflamasyon, enfeksiyon, osteoliz ve implant yetmezliği ile sonuçlanabileceği görüşüne varılmıştır. Buna karşın otogreft kullanılan vakalarda, bu şekilde bir enflamatuvar reaksiyona rastlanmamıştır <sup>(6,18)</sup>. Yapılan 12 vakalık bir çalışmada da, metal implantın etrafı granülamatöz epitelloid membranlarla kaplı olduğu görülmüştür. 12 vakanın 11'inde intrasellüler TNF- $\alpha$ 'nın en yüksek oranda bulunan mediyatör olduğu belirlenmiştir <sup>(6)</sup>.

Sonuçta oluşan bu enflamasyonu engelleme ya da durdurmaya yönelik bir çok çalışma yapılmıştır. Blaine ve arkadaşları, cAMP agonistlerini, fosfodiesteraz inhibitörlerini ve prostoglandinleri kullanarak, monositlerde TNF- $\alpha$  düzeyinin düştüğünü bildiren ilk araştırmacılarıdır <sup>(2)</sup>. Bunlarında ötesinde Schwarz ve arkadaşları, gelecekteki tedavi yöntemi olarak anti-TNF- $\alpha$  gen tedavisinin enflamasyon, osteoliz ve osteoklastogenezisi kontrol edebileceğini düşünmüşlerdir <sup>(14-15)</sup>. Bunların dışında çok uzun süredir kullanılan kortikosteroidler ve indometazin gibi non-steroid antienflamatuvarlar; lipooksijenaz ve siklooksijenaz (COX) yollarını inhibe ederek tedavide kullanılmışlardır <sup>(8,18)</sup>. Son yıllarda

keşfedilen NSAIDs COX2 inhibitörleri (Celecoxib ve Rofecoxib gibi), selektif olarak COX enzimini inhibe eder ve proinflatuar yanıtı azaltır <sup>(18)</sup>. Bifosfanatlar (alendronate gibi) potansiyel anti-osteolitik ajanlar olup, hidroksiapatit kristallerinin mineralize kemikten çözünmesini önler. Bu mekanizmayla titanyumun neden olduğu osteolizide de kullanılabileceği düşünülmüştür <sup>(16)</sup>. Flavonoidler, askorbik asit, N-asetil sistein gibi antioksidanların da, yine kullanılabilecek başka bir tedavi ajanı olduğu bilinmektedir. Bir diğer yaklaşım da; osteojenik büyüme faktörler üzerindedir. Bunlardan kemik morfojenik proteini, insülin benzeri büyüme faktörü ve TGF- $\beta$  (transforming growth faktör), kemik büyümesini indükler. Bu şekilde mevcut devam eden osteolizise karşı bir yeniden kemik biçimlendirme rolü alırlar. Ayrıca otolog greft kullanımını da teşvik etmek, bu tür problemlerin oluşmasını da engellemiş olacaktır.

Yukarıda bahsedilen önleyici ve tedavi edici yöntemler dışında; nanoteknoloji gibi ileri teknolojiler yardımıyla, önümüzdeki zaman dilimlerinde pediküler vidalar kaplanarak; titanyum parçacıklarının dökülmelerinin önüne geçilebilecektir. Kemik iyileşme sürecinde oluşabilecek kronik enflamasyon ve osteoliz böylece engellenebilir düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak, titanyum implantlarla enstrümantasyon yalpan omurga cerrahi girişimlerinde erken dönemde ortaya çıkan ağrı yakınmalarında titanyum metallozisi de akla getirilmelidir.

**KAYNAKLAR:**

1. Benzel EC. *AANS Pub Com* 1994; pp: 3-10.
2. Blaine TA, Pollice PF, Rosier RN, Reynolds PR, Puzas JE, O'Keefe RJ. Modulation of the production of cytokines in titanium-stimulated human peripheral blood monocytes by pharmacological agents. The role of cAMP-mediated signaling mechanisms. *J Boint Joint Surg* 1997; 79-A (10): 1519-1528.
3. Cohen J, Lindenbaum B. Fretting corrosion in orthopedic implants. *Clin Orthop* 1968; 61: 167-175.
4. Collier JP, Suprenant VA, Jensen RE. Corrosion at the interface of cobalt-alloy heads on titanium-alloy stems. *Clin Orthop* 1991; 271: 305-312.
5. Cook S, Asher M, Lai SM. Reoperation after primary posterior instrumentation and fusion for idiopathic scoliosis. Toward defining late operative site pain of unknown cause. *Spine* 2000; 25: 463-468.
6. Cunninigham BW, Orbegoso CM, Dimitriev AE, Hallab NJ, Seftor JC, McAfee PC. The effect of titanium particulate on development and maintenance of a posterolateral spinal arthrodesis. An in vitro rabbit model. *Spine* 2002; 27 (18): 1971-1981.
7. Gristina AG. Implant failure and the immunoincompetent fibro inflammatory zone. *Clin Orthop* 1994; 106-118.
8. Hallab NJ, Cunninigham BW, Jacobs JJ. Spinal implant debris-induced osteolysis. *Spine* 2003; 28 (20): 125-138.
9. Katonis PK, Kontakis GM, Loupasis GA, Alizikakis AC, Christoforakis JI, Velivassakis EG. Treatment of unstable thoracolumbar and lumbar spine injury using Cotrel-Dubousset instrumentation. *Spine* 1999; 24: 2352-2357.
10. McKellop H, Park SH, Chiesa R. In vivo wear of three types of metal on metal hip prostheses during two decade of use. *Clin Orthop* 1996; 128-140.
11. Mody DR, Esses SI, Heggenes MH. A histologic study of soft tissue reaction to spinal implants. *Spine* 1994; 19: 1153-1156.
12. Neurwirt MG, Blam OG, Hopkins G. Posterior spinal fixation for thoracolumbar spinal trauma. *The Spine. Second Edition, Lippincott Williams and Wilkins. Chapter 16.* 2004.
13. Parker J, Lane JR, Karaikovic EE, Gaines RW. Successful short segment instrumentation and fusion for thoracolumbar spine fractures. *Spine* 2000; 25 (9): 1157-1161.
14. Schwarz EM, Looney RJ, O'Keefe RJ. Anti-TNF-alpha therapy as a clinical intervention for periprosthetic osteolysis. *Arthritis Res* 2000; 2: 165.
15. Schwarz EM, Lu AP, Goater JJ, Benz EB, Kollias G, Rosier RN, Puzas JE, O'Keefe RJ. Tumor necrosis factor-alpha/nuclear transcription factor-kappa B signaling in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2000; 18 (3): 472-480.
16. Shanbhag AS, Hasselman CT, Rubash HE. The John Charnley Award. Inhibition of wear debris mediated osteolysis in a canine total hip arthroplasty model. *Clin Orthop* 1997; 344: 33-43.
17. Wang JC, Yu WD, Sandhu HS. Metal debris from titanium spinal implants. *Spine* 1999; 24: 899-903.
18. Wang LM, Shakley PF, Tuan RS. Particle bioreactivity and wear-mediated osteolysis. *J Arthroplasty* 2004; 19: 1028-1038.
19. Yamaguchi K, Konishi H, Hara S, Motomura Y. Biocompatibility studies of titanium-based alloy pedicle screw rod system. *Spine J* 2001; 1: 260-268.
20. Yao J, Cs-Szabo G, Jacobs JJ. Suppression of osteoblast function by titanium particles. *J Bone Joint Surg* 1997; 79-A: 107-112.

---