



Polietilen glikol tereftalatın biyouyumluğunun *in vivo* sıçan kemik modelinde histolojik olarak incelenmesi

Histological examination of the biocompatibility of polyethylene glycol terephthalate
in a rat *in vivo* bone model

Taşkın Ceyhan,¹ Ahmet Gülçubuk,² Hakan Sayrak,³ Çetin Karaca⁴

¹Özel Çevre Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü; ²İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı;

³İstanbul Paşabahçe Devlet Hastanesi Patoloji Kliniği;

⁴İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi

Amaç: Bu çalışmada polietilen glikol tereftalat (PET) liflerinin kemik dokusu ile histolojik uyumu ve kemik yerine kullanılabilirliği incelendi.

Gereç ve yöntem: Beşer adet erkek Wistar sıçandan dört grup oluşturuldu. Her grupta, sağ arka tibia kemiklerinin proksimal uç kısımları yaklaşık 0.5 cm² oyularak lifli, yumak şeklinde polyester iplik (PET, Advansa SaSA) yerleştirildi. Kontrol grubu olarak sol tibialar kullanıldı; aynı yerden oyma işleminden sonra kemikler boş olarak kendiliğinden iyileşmeye bırakıldı. İlk gruptan başlanarak, sırasıyla iki, dört, altı ve sekiz hafta sonra sıçanların yaşamı sonlandırıldı ve tibia kemiklerinden histolojik kesitler hazırlanıp incelendi.

Bulgular: PET etrafında ve lifler arasında çoğalan kemik dokusu hücreleri, kontrol grubundaki doğal kemik iyileşme dokusuyla morfolojik ve sayısal benzerlik göstermekteydi. Fibroblast ve osteoblastlar iki haftalık test gruplarında daha fazla idi. İki ve sekizinci haftada daha fazla olmak üzere, bütün test gruplarında dev hücreler görüldü. Dört, altı ve sekizinci haftalarda osteoblastların ürettiği osteoid dokunun, PET lifleri etrafında bazı alanlarda fibroz doku olmadan da oluştuğu izlendi. PET lifleri deney gruplarında ışık mikroskobu ile fark edilebilecek bir biyobozunum göstermedi.

Sonuç: Etrafında, çok yakın olarak osteoblast, osteoid, osteosit ve kalsifiye kemik dokusunun olması PET'in kemik dokusu için bir osteokondüktif materyal olduğunu göstermektedir. Kemik yerine kullanılabilmesi için biyokimyasal ve etkileşim araştırmalarının yapılması gerekir.

Anahtar sözcükler: Biyouyumlu materyal; osteogenez; polietilen tereftalat; protez ve implant; sıçan.

Objectives: The purpose of the study was to examine histocompatibility of polyethylene terephthalate (PET) fibers with bone tissue and its usability as a bone substitute.

Materials and methods: Twenty male Wistar rats were divided into four groups equal in number. The proximal ends of the right hind tibia bones were drilled and PET thread ball fibers (PET, Advansa SaSA) were placed into 0.5 cm² holes. The left hind tibias (controls) were subjected to the same drilling procedure but were left untreated for natural healing. The four groups of rats were sacrificed after 2, 4, 6, and 8 weeks, respectively, and the hind tibias were removed for histologic examination.

Results: There was an increased number of bone tissue cells surrounding PET fibers, which were similar to those of control specimens with respect to number and morphological features. Formation of fibroblasts and osteoblasts was at the highest level within the first two weeks. Giant cell formation was observed in all PET groups, but was larger in number in two- and eight-week groups. At 4, 6, and 8 weeks, osteoid tissue produced by osteoblasts was seen in some areas around the fibers without any formation of fibrous tissue. No signs of biodegradation of PET fibers were observed under light microscopy.

Conclusion: The presence of osteoblasts, osteocytes, osteoids, and calcified new bone tissue around PET fibers suggests that PET has osteoconductive properties. In order to be used as a bone substitute, further studies are required on its biochemical and interaction properties.

Key words: Biocompatible materials; osteogenesis; polyethylene terephthalates; prostheses and implants; rats.

• Geliş tarihi: 27.03.2006 Kabul tarihi: 01.05.2006

• İletişim adresi: Dr. Taşkın Ceyhan, Özel Çevre Hastanesi, Cemal Sair Sok., No: 2, 34394 Mecidiyeköy, İstanbul. Tel: 0212 - 274 69 25
Faks: 0212 - 275 94 26 e-posta: tceyhan@tnn.net

• (Ceyhan, Sayrak) Uzm. Dr.; (Gülçubuk) Doç. Dr.; (Karaca) Biyolog.

• XVII. Ulusal Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur (24-29 Ekim, 2001 Antalya).

Biyopolimerler fiziksel yapısıyla vücuttaki yumuşak dokulara benzerlik gösterdiğinden, damar, kas, kıkırdak, kemik, cilt ve lens gibi dokuların yerine protez olarak kullanılmaktadır. Polietilen glikol tereftalat (PET), oküler ve estetik amaçlı fasiyal rekonstrüksiyonlarda kemik yerini tutan dolgu maddesi (Medpor)^[1] ve erimeyen cerrahi dikiş materyali (Dacron)^[2] olarak kullanılmaktadır. Kan ile temas ettiğinde protein adsorbe özelliği az olduğundan anjiyografi balonunun yapımında da kullanılmaktadır. *In vivo* biyouyum çalışmaları, çeşitli biyomateryallerin deri altına, adale içine veya intraperitoneal olarak implantasyonu sonrası hücresel, enzimatik ve doku yanıtları üzerine yoğunlaşmaktadır.^[3] Yüksek yoğunluklu polietilen, inert (parçalanıp rezorbe olmayan) biyomateryal olup ISO 10993-12 standardına göre yapılan *in vitro* testlerde canlı dokuda erimemesi nedeniyle standart negatif kontrol materyali olarak kullanılmaktadır. Birçok cerrahi alanda kullanılan PET'in gözenekli olduğunda kemik dokusu ile histolojik etkileşimini incelemek ve "Kemikte defektli alanlarda kullanılırsa ne olur?" sorusuna yanıt bulmak amacıyla bu çalışma planlandı. Bu nedenle, gözenekli PET'in erkek sıçanların kemik dokusu ile histolojik etkileşimi *in vivo* olarak incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda kemikte gözenekli dolgu maddesi olarak yumak şeklinde 167/34 mat polyester iplik (PET, Advansa SaSA) (Şekil 1) kullanıldı. Materyalin mekanik dayanıklılığının incelenmesi çalışmaya dahil edilmedi. Polimerler karakterizasyonu en zor olan malzemelerdir. Çalışmamız için yapılması gereken materyal porozitesinin (gözenek boyutunun) tayini TÜBİTAK-Marmara Araştırma Merkezi imkanları ile mümkün olmadı. Polietilen tereftalat, zincirinde (-C=O-O) şeklinde ester halkaları bulunan termoplastik poliesterler grubuna dahil olan bir polimerdir. Tereftalik asidin etilen glikol ile reaksiyonu sonucu elde edilir. Yarı kristal yapısı nedeniyle kimyasallara karşı yüksek dirençli, su absorbe özelliği az olan ve büzülme gösterebilen bir biyomateryaldir.^[4]

Etik kurul izni alınarak *in vivo* test için 20 adet Wistar erkek sıçan deney kapsamına alındı. Her biri beşer adet sıçandan oluşan dört grup oluşturuldu. Her gruptaki deneklerin sağ tibia kemikleri deney grubu, sol tibia kemikleri kontrol grubu olarak değerlendirildi. İlk gruptan başlanarak, sırasıyla

iki, dört, altı ve sekiz hafta sonra deneklerin yaşamı sonlandırıldı.

Cerrahi teknik

Eter anestezisi uygulanarak bayıltılan deneklerin sağ ve sol alt ekstremitesi lokal dezenfektan kullanılarak silindi. Sterilize edilmiş aletler kullanılarak diz eklemine hemen altından 2 cm'lik anteromedial cilt kesisi yapıldı. Yüzeysel adale grubu uzunlamasına ayrılarak, medial ve posterolateral grup adaleler düz ince bir ekartör ile tibianın arka tarafına alındı. Açığa çıkarılan proksimal tibia kemiği lateralinden kortekse ince perforatör ucu ile 0.5 cm² boyutlarında alanlar açıldı, içi ufak bir küret ile boşaltıldı. Sterilize edilen PET yumak halinde bu bölgeye yerleştirildi. Üzerindeki adaleler 3/0 katgüt, cilt ise 4/0 ipek ile kapatıldı. Aynı cerrahi işlem sol tarafa da materyal konmadan gerçekleştirildi.

Kesit hazırlama

Belirtilen sürelerden sonra sıçanların öldürülmesini takiben tibia proksimal uç kısımları ayrılarak patolojik incelemeye alındı. Polietilen tereftalat konulan ve konulmayan kemik dokuları önce %10'luk tamponlanmış formalinde tespit edildi, daha sonra dereceli alkollerden geçirilerek parafin bloklara gömüldü. Bloklardan hazırlanan 5 µm kesitler hematoksilin-eosin ile boyanarak ışık mikroskobu altında, kesitlerin ait olduğu gruplar bilinmeden incelendi. Preparatların hazırlanması ve değerlendirilmesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji bölümünde yapıldı. Semikantitatif yöntemle, kemik iyileşmesinde rol oynayan infiltratif, reparatif, remodelling faz elemanları şu şekilde değerlendirildi: Yok (- veya 0), hafif (+ veya 1), orta (++ veya 2), yoğun (+++ veya 3) (Tablo I).



Şekil 1. Polimerin (Polietilen glikol tereftalat) görünüşü.

TABLO I

Deney (PET) ve kontrol gruplarının 2, 4, 6 ve 8 haftalık devrelere göre hücre sayım sonuçları tablo

Tanım	Denek no	Dev hücre		Miyofibroblast		Osteoblast osteoid		Osteosit Kalsifiye matriks	
		Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol
1. grup (2 hafta)	1	1	0	3	2	2	3	2	1
	2	2	0	2	3	2	3	1	2
	3	2	0	1	0	2	2	2	1
	4	2	0	3	2	2	3	1	2
	5	1	0	3	2	3	2	0	0
<i>Toplam</i>		8	0	12	9	11	13	6	6
2 grup (4 hafta)	1	1	0	0	0	1	1	1	0
	2	1	0	0	0	1	1	1	1
	3	1	0	0	0	2	2	1	1
	4	1	0	0	0	1	1	1	1
	5	1	0	3	1	2	2	0	2
<i>Toplam</i>		5	0	3	1	7	7	4	5
3. grup (6 hafta)	1	1	0	0	0	1	1	1	1
	2	1	0	0	0	1	1	1	1
	3	1	0	0	0	1	1	2	1
	4	1	0	0	0	1	1	1	1
	5	1	0	3	1	2	2	1	2
<i>Toplam</i>		5	0	3	1	6	6	6	6
4. grup (8 hafta)	1	1	0	0	0	1	1	1	1
	2	1	0	1	0	1	2	1	1
	3	2	0	0	0	1	1	2	1
	4	2	0	0	0	1	1	1	1
	5	1	0	2	1	2	3	2	2
<i>Toplam</i>		7	0	3	1	6	8	7	6

BULGULAR

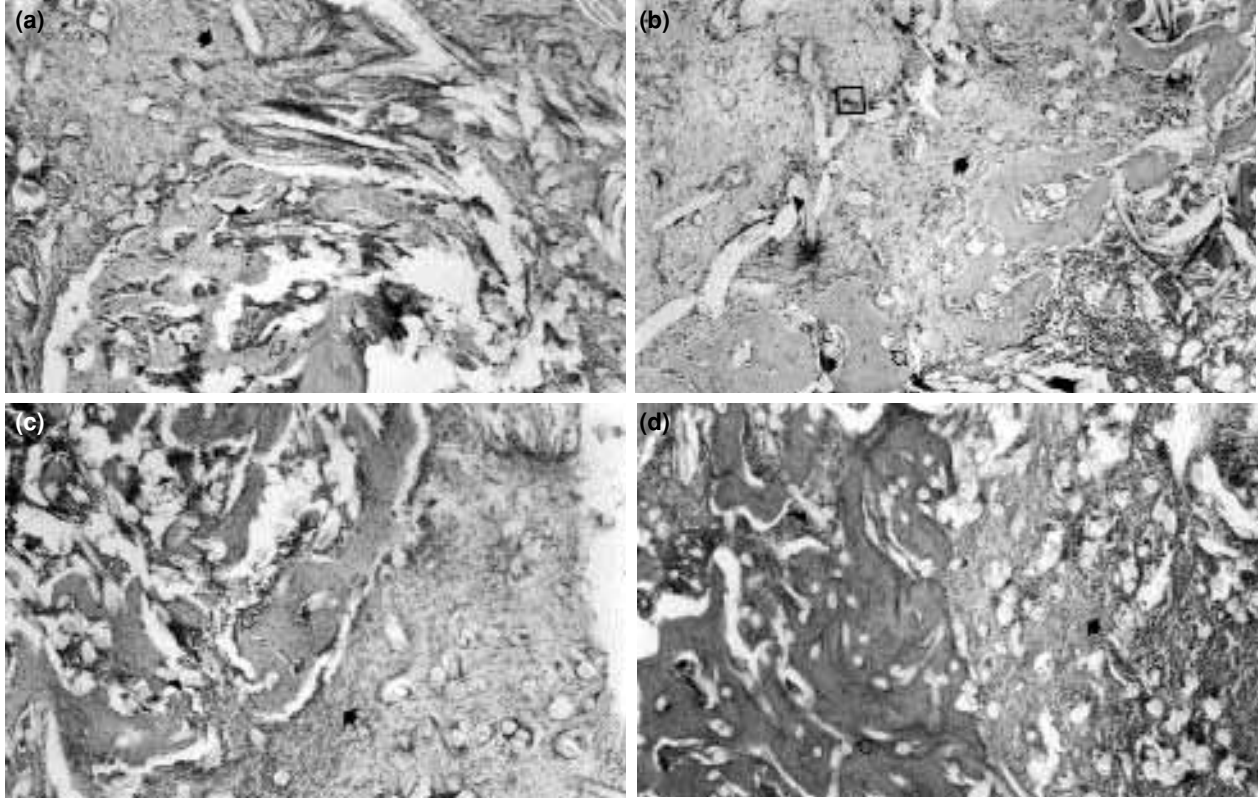
Makroskobik olarak, iki haftalık deney grubunda delinen korteksin kapanmadığı, dördüncü haftada etraf adalesiyle yapışık olduğu, altıncı haftada yumuşak kemik korteksin oluştuğu, sekizinci haftada ise korteksin sertleştiği gözlemlendi. Mekanik olarak, paslanmaz kalem ucuna benzer sivri bir metal uç ile dokunulduğunda, metal uç yumuşak olanda içeri girerken, sert kortekste içeriye girmedi.

İki haftalık deney ve kontrol grubu kesitlerinde, miyofibroblast-fibroblast ve osteoblast oluşumu en üst düzeydeydi. Hücrelerin tanımlanması için histolojik inceleme yanı sıra biyokimyasal inceleme yapılması çalışmamızın yöntemine dahil edilmedi. İki haftalık test ve kontrol gruplarında alanların

tam kallus ile kapandığı gözlemlendi. Dört haftalık örneklerde remodelling tamamlanmamış olmakla birlikte intramedüller kanal oluşmuştu. Altı ve sekiz haftalık deneklerde, biri hariç hepsinde tam remodelling gelişmişti. Hariç tutulan bu denekte implantasyon bölgesindeki kortekste oluşan kemik köprüsü %50'yi aşacak orandaydı. Korteksin bir parçası fibröz doku ile birleşmişti, medüller kanal da fibröz doku ile kaplıydı.

Deney ve kontrol gruplarında implantasyon bölgesinde lenfo plazmositik, nötrofilik infiltrasyon ve nekroz saptanmadı.

Deney grubu kesitlerinin hepsinde dev hücre görüldü (Şekil 2a-d). Seçilen alanlarda dev hücre sayımı yapıldı (Tablo I). İki ve sekiz haftalık deney grubu kesitlerindeki dev hücre sayısı, dört ve altı



Şekil 2. Metafizyel tibia dokusundan alınan histolojik kesit fotoğrafları. **(a)** İki haftalık deney grubundan: Resmin üst tarafında miyofibroblastlar (siyah ok); ortada osteoblastik dokuyla çevrelenmiş polietilen (ok başı işaretli); alt tarafta osteoblastlar ve oluşturduğu osteoid kemik dokusu (içi boş ok işaretli) (H-E x 200). **(b)** Dört haftalık deney grubundan: En solda ortada doku içinde polietilen (siyah ok başı işaretli); en üstte polietilen etrafında oluşan makrofaj dev hücreler (kare içinde); merkezde oluşmuş miyofibroblastik doku (siyah ok); resmin altında osteoblastlar ve osteoid kemik dokusu (içi boş ok işaretli) (H-E x 200). **(c)** Altı haftalık deney grubundan: Ortada, osteoblastlar ve yeni osteoid kemik dokusu (içi boş ok). Alt kısımda, kısmen miyofibroblastik doku (siyah ok) ve solda osteoid doku içinde polietilen (siyah ok başı işaretli) ve etrafında oluşan dev hücreler (H-E x 100). **(d)** Sekiz haftalık deney grubundan: Resmin sol yarısında materyaller etrafında osteoblastlar ve osteoid doku. Solda polietilen (siyah ok başı); altta mükemmel osteoblastik-osteoid kemik dokusu (içi boş ok işaretli); resmin sağ yarısında ise materyal etrafında ağırlıklı oluşmuş fibroblastik doku (H-E x 100).

haftalık deney grubundakilerden daha fazla bulundu. Polietilen tereftalat konulan tüm gruplarda materyalin parçalanmaya ve absorpsiyona uğramadığı gözlemlendi (Şekil 2a-d).

TARTIŞMA

Sıçanlar, enfeksiyona dirençli olup üzerinde cerrahi olarak çalışılması ve ameliyat sonrası bakımları kolay hayvanlardır. Ameliyat sonrası dönemde antibiyotik olarak sefaleksim monohidrat kullanılmış, hiçbir denekte enfeksiyon, cerrahi komplikasyon ve ölüm olmamıştır.

Kontrol grubu tibialarının çıkarılması sırasında gözlemlendiği kadarıyla ve daha sonra histolojik incelemeyle de doğrulandığı gibi, sıçanlarda doğal kemik iyileşmesinin ikinci haftada en fazla olduğu ve dört haftada tamamlandığı görüldü (Tablo I).

Osteokondüktif özellik, herhangi bir materyalin arasındaki boşluklara kemik dokusunun ve hücrelerinin yayılma özelliği olarak düşünülmelidir. Osteoindüktif özellik ise materyalin temas ettiği kemik dokusunda osteoblastik aktivitenin, yani kemik dokusunu artırıcı etkinin olmasıdır. Kesit sayımında kemik hücre sayısının arttığı saptanmıştır. Ama, aradaki boşluklarda, fibroblastik doku yanında osteoblastik dokunun da oluştuğu görülmüştür.

Kemik dokusunda, PET implantasyonu sonrası olan histolojik değişimler, diğer implant malzemelerinde olduğu gibi hemen başlayan onarım süreci, 'inflatuvar faz', 'reparatif faz', 'remodelling fazı' ve implante edilen malzemenin 'sonraki süreçte doku ile etkileşim fazı' şeklinde sınıflandırılabilir. Çalışmamızda deney ve kontrol gruplarında

kemiğin onarım evrelerinde, sekiz haftalık denekler dışında, doku faz farkı saptanmamıştır. Bu bulgu PET'in varlığının, kemik dokusunun doğal onarım sürecini etkilemediğini düşündürmektedir.

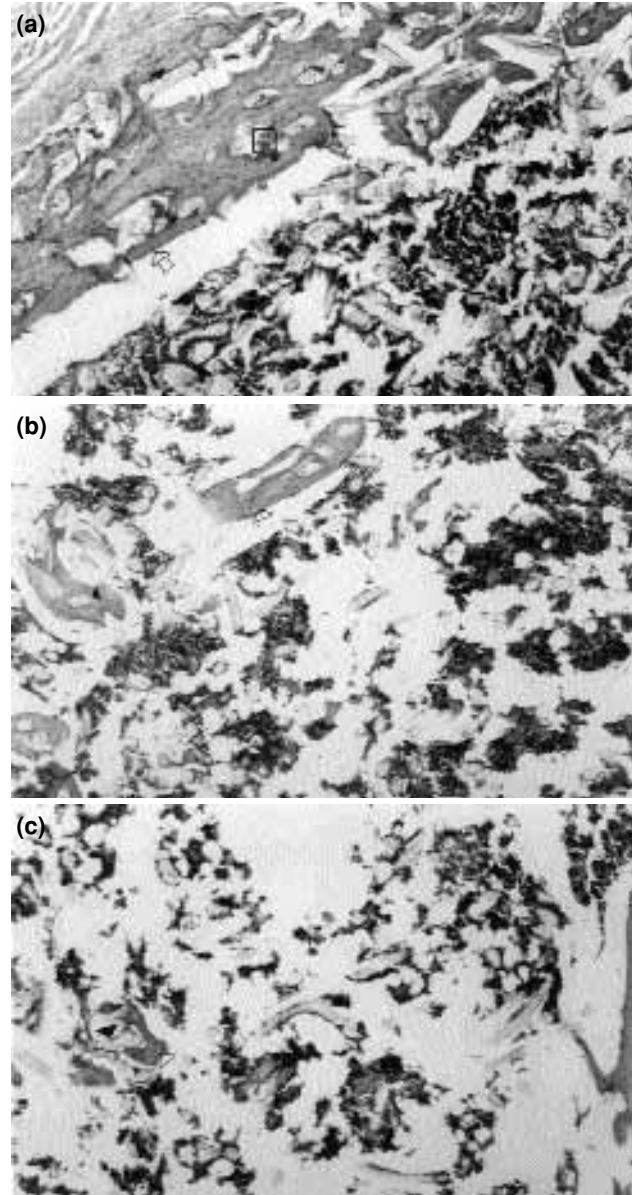
Her canlının dokusunda, yabancı materyallere karşı dev hücre ve fibrosit hücrelerinden oluşan reaksiyoner bir doku oluşmaktadır. Polietilen tereftalat etrafında dev hücrelerin oluşması herhangi bir materyale olan reaksiyonun belirtisidir. Polietilen liflerinin belli bir büyüklükte olmasının dev hücre oluşumuna etkisini çalışma tekniğimizle açıklamak mümkün değildir. Kompakt polietilen etrafında, aynen metallerde olduğu gibi fibröz bir tabaka oluşması, asetabuler kap revizyon ameliyatları sonrası histolojik incelemenin klasik bulgusudur. Literatürde, 10 µm'den daha büyük partiküllerin etrafının çok çekirdekli yabancı cisim dev hücreleriyle çevrelediği, 10 µm'den küçük olan partiküllerin ise makrofajların içinde hapsoldüğü belirtilmektedir.^[5]

Polietilenin uzun süre vücutta kalması sonucu kanserojen etkisinin olduğu konusu tartışmalıdır. Polietilen tereftalattan yapılmış bir vasküler greft ile BDF1 soyu fare ve dişi-erkek Syrian Golden tip hamsterlerde yapılan çalışmada kanserojen etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.^[6] Yine sıçanlarda yapılan bir çalışmada PET içindeki polietilen glikolün karsinogenezisin başlangıç dönemlerinde güçlü bir antikanserojen ajan olduğu belirlenmiştir. Çünkü, polietilen glikol canlı bünyesi için güvenli bir madde olarak kabul edilmektedir.^[7] Öte yandan, total kalça protez ameliyatı geçirmiş hastalarla, genel nüfustaki farklı kanser sıklıklarındaki değişimin karşılaştırmalı olarak incelendiği bir çalışmada, polietilen kap kullanılması haricindeki diğer faktörlerin kanser oluşmasında daha büyük rol oynadığı ileri sürülmüştür.^[8]

Polietilen tereftalat, her gruptaki ilk dört denekte tibia metafizinin trabeküler bölgesine, beşinci denekte ise metafiz bölgesine yakın yerleştirilmiştir (Şekil 3a, b, c). İkinci haftada medüller ve metafizyel bölgede miyofibroblast, fibroblast ve osteoblast sayısı homojen dağılım gösterirken, dördüncü, altıncı ve sekizinci haftalarda, metafize yerleştirilen denek kesitlerinde miyofibroblast ve osteoblast sayısı medulla bölgesine yerleştirilenlerden daha fazla bulunmuştur (Tablo I). Metafizyel bölgedeki trabeküler kemik hücreleri daha fazla olduğu için lifler arasındaki yayılmanın daha fazla olduğunu söyleyebiliriz. Medüller bölgede transvers kesiti alınan bir lifin etrafının kemik dokusu ile çevrili olması önemli bir bul-

gudur. Metafizyel kemik hücrelerin ve osteoblasta farklılaşan osteoprogenitör hücrelerin bu yığılımda rol oynadığını düşünebiliriz (Şekil 3c). Yapılan başka bir çalışmada PET'in yerleştirildiği bölgenin ve dolayısıyla etrafındaki dokunun önemli olduğu belirtilmiştir.^[9] Metafizyel trabeküler bölgede PET'in osteoindüksiyonu daha iyi olmaktadır (Şekil 2).

Deney ve kontrol gruplarını ayrı değerlendirdiğimizde, PET konulması, kemiğin normal iyileşme



Şekil 3. Medüller tibia kemiğinde polietilen etrafında oluşan kemik dokusunu gösteren histolojik kesit fotoğrafları. (a) İki haftalık kesitte polietilen (siyah ok başı), fibroblast yoğun doku (boş ok başı). (b) Altı haftalık ve (c) sekiz haftalık kesitlerde polietilen (siyah ok başı), osteoblast ve osteoid kemik dokusu (içi boş ok başı) görülmekte (H-E x 200).

sürecini olumsuz yönde etkilemedi (Şekil 1b). Farklılıklardan biri, her bir dönemde deney grubu kesitlerindeki fibroblast sayısının kontrol grubuna göre fazla olmasıydı (Tablo I). Kontrol grubunun altı haftalık kesitlerindeki osteoblast sayısındaki azalma, sekiz haftalıklardaki göreceli artma ise birinci aydan itibaren remodelasyonun başlaması ve osteoblast-osteosit değişiminin hızlanmasıyla açıklanabilir (Tablo I). Miyofibroblastların osteoblasta, osteoblastların osteosite dönüşme potansiyelinin ve evrelerinin belirlenmesi histolojik değerlendirme yöntemimizle mümkün olmadı.

Tavuklarda yapılan bir çalışmada yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen kalıplarının küçük eklemlerin artiküler ve derin kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılabileceği belirtilmiş ve polietilen kalıpların içinde oluşan, yüksek mineralize kemik trabeküllerinin, düzgün eklem yüzeyi oluşturduğu saptanmıştır.^[9] Polietilen tereftalatın iki ay sonra bile dokuda varlığını histolojik olarak sürdürmesi, biyobozunuma, biyoabsorbsiyona uğramadığını göstermektedir. Polietilen, biyolojik uyumluluğu bozmadan uzun süre devam ettirebilecek birkaç polimerden biridir.^[9]

Sonuç olarak, normal kemik iyileşme dokusunun düşük yoğunluklu gözenekli polietilenin boşlukları arasına yayıldığını, yani gözenekli PET'in osteokondüktif özelliği olduğunu söyleyebiliriz. Bu maddenin bazı defektlerin tamirinde kemik yerine kullanılabilmesi için, biyokimyasal incelemelerin yapılması, konulduğu kemik bölgesinin gerilmeye ve basınca dayanımının biyomekanik olarak incelenmesi ve histolojik bulgularımızın kanserojenik etki yönünden uzun süreli çalışmalarla kontrol edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weinzweig J, Pantaloni M, Spangenberg A, Marler J, Zienowicz RJ. Osteochondral reconstruction of a non-weight-bearing joint using a high-density porous polyethylene implant. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106:1547-54.
2. Kidane A, McPherson T, Shim HS, Park K. Surface modification of polyethylene terephthalate using PEO-polybutadiene-PEO triblock copolymers. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000;18:347-53.
3. Belanger MC, Marois Y. Hemocompatibility, biocompatibility, inflammatory and in vivo studies of primary reference materials low-density polyethylene and polydimethylsiloxane: a review. *J Biomed Mater Res (Appl Biomater)* 2001;58:467-77.
4. Kesenci K, Pişkin E. Poliesterler. In: Pişkin E, editör. *Polimerler II. Mühendislik Polimerleri*. İstanbul: Pagev Yayınları; 2000. s. 11-23.
5. Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J Bone Joint Surg [Am]* 1992;74:849-63.
6. Blagoeva P, Stoichev I, Balanski R, Purvanova L, Mircheva TS, Smilov A. The testing for carcinogenicity of a polyethylene terephthalate vascular prosthesis. *Khirurgiia* 1990;43:98-105. [Abstract]
7. Parnaud G, Tache S, Peiffer G, Corpet DE. Polyethylene-glycol suppresses colon cancer and causes dose-dependent regression of azoxymethane-induced aberrant crypt foci in rats. *Cancer Res* 1999; 59:5143-7.
8. Visuri T, Pukkala E, Paavolainen P, Pulkkinen P, Riska EB. Cancer risk after metal on metal and polyethylene on metal total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996;(329 Suppl):S280-9.
9. Soparkar CN, Wong JF, Patrinely JR, Davidson JK, Appling D. Porous polyethylene implant fibrovascularization rate is affected by tissue wrapping, agarose coating, and insertion site. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2000;16:330-6.