



Menisküs yırtıklarının atroskopik tamirinde kullanılan poli L-laktik asit sabitleyicilerin erimeme nedenlerinin araştırılması

Analysis of degradation failure of poly L-lactic acid fixators used in meniscus tears

Taşkın CEYHAN¹, Mehmet AŞIK², Ata Can ATALAR², Nilhan KAYAMAN APOHAN³

¹Özel Çevre Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü; ²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı; ³Marmara Üniversitesi Fen ve Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü

Amaç: Menisküs yırtıklarının tamirinde kullanılan biyobozunur poli L-laktik asit (PLLA) sabitleyicilerden bazıları erimeyip diz içinde birtakım reaksiyonlara neden olabilmektedir. Bu çalışmada PLLA sabitleyicilerin geç erime nedenleri araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmada hiç kullanılmamış üç adet ve diz artroskopisinden sonra altı ay içinde üç hastada semptomların tekrarlaması nedeniyle çıkarılan üç adet PLLA sabitleyici (BioStinger) Fourier transformed infrared (FTIR) spektrometresi ile incelendi. Okların dış ve iç yüzeyleri taramalı elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını fluoroskopisi (XRF) ile incelenip, yüzeylerin fotoğrafları çekildi. İki gruptan birer sabitleyicinin ¹H-nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR) spektrometresi ile yapısal analizi yapıldı. Ayrıca, birer sabitleyici hidrojen peroksit solüsyonu içinde bekletilerek oksidatif hidroliz süreleri kaydedildi.

Sonuçlar: FTIR analizinde sabitleyiciler kimyasal yapı bakımından farklılık göstermedi. Tüm sabitleyiciler sıcaklık artışı ile bozunuma uğradı; ancak yeni sabitleyiciler akma gösterirken, kullanılmış olanlar akma göstermedi. Taramalı elektron mikroskopisinde yeni sabitleyicilerin iç yüzeylerinin kesiti homojen görünümde idi; kullanılmışlarda ise kristaller gözlemlendi. XRF'de bu kristallerin potasyum ve sodyum tuzları olduğu görüldü. ¹H-NMR ile incelenen örneklerin ikisi de normal yapıda laktik asit polimeri idi. Yeni sabitleyici hidrojen peroksit içinde 10 günde, kullanılmış olan 30 günde eridi.

Çıkarımlar: İki gruptaki sabitleştiriciler arasında, FTIR ve NMR incelemelerinde kimyasal yapı bakımından fark bulunmadı. Kullanılmış sabitleyicilerde oluşan tuzlanma erimeme nedenlerinin en önemlisi olarak kabul edilirken, fiziksel özelliklerindeki değişimlerin de erimeyi geciktirdiği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Emilebilir implant; artroskopi; biyouyumlu materyal/yan etki; menisküs, tibial/cerrahi; polyester/metabolizma; protez ve implant/yan etki.

Objectives: Biodegradable poly L-lactic acid (PLLA) fixators used in the repair of meniscal tears may cause adverse reactions inside the knee due to delayed degradation. This study was designed to determine the reasons for late degradation of PLLA fixators.

Methods: Three unused and three used meniscal PLLA fixators (BioStinger) were analyzed. The latter were removed from three patients due to persisting symptoms within six months after knee arthroscopy. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy was performed and external and internal surfaces of the samples were examined by scanning electron microscopy (SEM) and X-ray fluoroscopy (XRF). Chemical structural analyses of two samples (one from each group) were made by ¹H-nuclear magnetic resonance (¹H-NMR) spectroscopy. Degradation times of two samples (one from each group) by oxidative hydrolysis in hydrogen peroxide solution were recorded.

Results: Chemical structure of used and unused fixators did not differ in FTIR analysis. With increasing temperatures, unused and used fixators showed degradation with and without melt flow, respectively. In SEM analysis, inner sections of unused fixators were homogeneous, whereas those of the used ones exhibited crystals which were found to be sodium and potassium chloride salts in XRF analysis. The ¹H-NMR spectrum of used and unused samples showed the normal pattern of lactic acid polymer. The unused and used fixators degraded in hydrogen peroxide solution in 10 days and 30 days, respectively.

Conclusion: Both fixators had the same chemical structure in FTIR and NMR analyses. Formation of salt crystals seemed to be the most important cause of degradation failure, while changes in the physical properties of fixators were thought to be associated with delayed degradation.

Key words: Absorbable implants; arthroscopy; biocompatible materials/adverse effects; menisci, tibial/surgery; polyesters/metabolism; prostheses and implants/adverse effects.

XVIII. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (8-23 Ekim 2003, İstanbul).

Yazışma adresi / Correspondence: Dr. Taşkın Ceyhan, Palanga Cad., Gürtan Apt., No: 17/5, 34347 Ortaköy, İstanbul.
Tel: 0212 - 274 69 25 Faks: 0212 - 275 94 26 e-posta: tceyhan@tnn.net

Başvuru tarihi / Submitted: 11.09.2007 **Kabul tarihi / Accepted:** 23.09.2008

©2007 Türk Ortopedi ve Travmatoloji Derneği / ©2007 Turkish Association of Orthopaedics and Traumatology

Menisküs yırtıklarının artroskopik girişim ile tamirinde kullanılan poli L-laktik asit (PLLA) sabitleyicilerin (fiksator) büyük çoğunluğu, yırtığın kaynamasını sağladıktan sonra, doku sıvısı içinde parçalanarak kan yolu ile emilirken, bazıları parçalanma ve emilmeye direnç göstermektedir. Bozunmaya dirençli bu sabitleyicilerin, dizin sinovyal dokusunda sinovit, kıkırdaklarında ise kondrite yol açan kimyasal ve mekanik etkileri olduğunu bildiren yayınlar vardır.^[1-6] Son yıllarda PLLA'nın fiziksel ve mekanik özellikleri derinlemesine incelenmiştir. Ancak, polimerlerin çevresiyle beraber incelenmesi zor bir işlem olarak kabul edilmiş,^[7,8] diz eklem sıvısı ile temas etmiş PLLA'nın incelendiği çalışmalar çok sınırlı sayıda kalmıştır. Bu çalışmada, PLLA sabitleyicinin geç bozunma nedenleri araştırıldı. Bunun için, kullanıldıktan sonra bozunmadan dizden çıkarılmış sabitleyicilerle, hiç kullanılmamış sabitleyicilerin karşılaştırmalı mikro çözümlenmesi yapıldı.

Gereç ve yöntem

Çalışmada üçü hiç kullanılmamış (Şekil 1), üçü ise diz içine yapılan artroskopi sonrasında altı ay içinde bozunmaya uğramayıp tekrar çıkarılmış toplam altı PLLA sabitleyici dikiş oku karşılaştırmalı olarak incelendi. Kullanılmış olan oklar, daha önce artroskopik girişim yapılmış olup şikayetlerinde yineleme olan hastalara yapılan ikinci artroskopik girişim sırasında hasta dizinden çıkarılmıştı. Bu hastalar, ilk girişimden ortalama altı ay sonra, yürürken, merdiven çıkarken ve ani hareketlerde çektikleri acı nedeniyle başvurmuş, klinik muayene ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde menisküslerde yırtık tanısı konmuştu.

Kullanılmış sabitleyiciler ile yeni sabitleyicilerin çapları arasındaki fark göz ile (kababakı) değerlendirildi.

Kullanılmış ve kullanılmamış tüm sabitleyiciler Fourier Transform InfraRed (FTIR) spektrometresi (Shimadzu 8303, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japonya) ile incelendi ve karbon, hidrojen ve oksijen elementleri arasındaki bağların değişime uğrayıp uğramadığı araştırıldı. Bu tür analizlerde belirgin kızılötesi (infrared) bantlar kullanılarak nitel yapı tayini yapılabildiği gibi, piklerin şiddet ve genliklerinden nicel analiz de yapılabilmektedir.^[9]

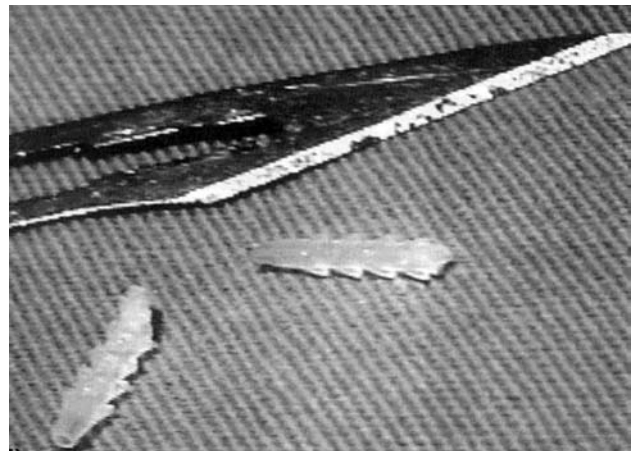
Okların iç kesit yüzeylerinin mikrofotografı, JEOL 840A JXA taramalı elektron mikroskobu (TEM) (Jeol, Tokyo, Japonya) ile çekildi. Yüzey ve

kesit parçalarının TEM incelemesi için hazırlanmasında altın veya osmiyum ile kaplama yapılmadı.

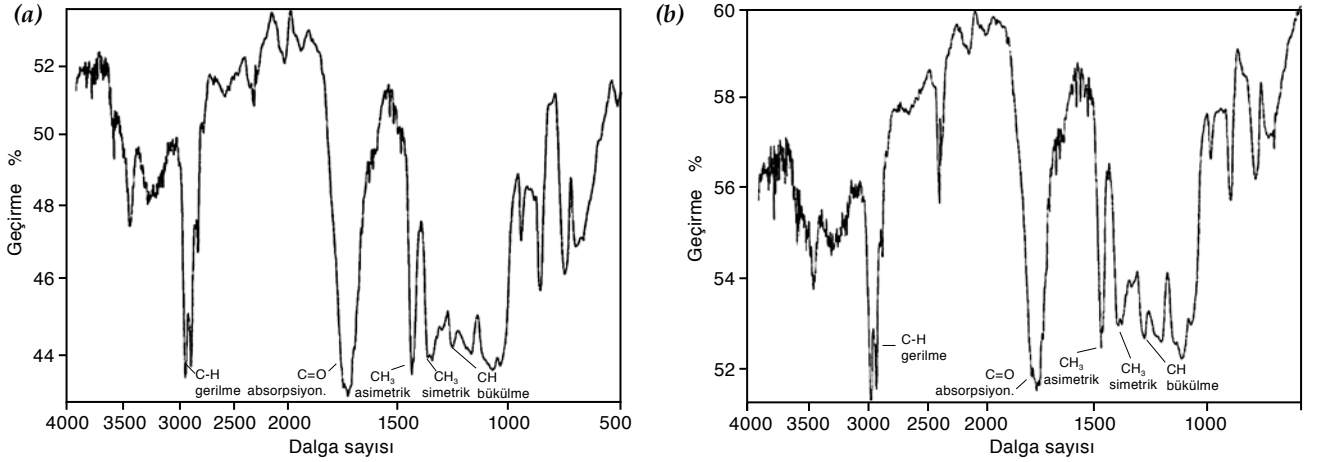
Kullanılan sabitleyicilerin iç yüzeylerinde oluşan kristallerin elementer yapısı X-ışını floroskopisi (XRF) (JEOL 840A JXA) ile incelendi. Bu yöntemde, üzerine X-ışını gönderilen elementlerden ve etrafındaki elementlerden saçılan elektronların enerjileri ölçülerek, madde yüzeyi ve derinliğindeki element yapısı hakkında bilgi sağlanır. Aynı enerjide bulunan bir foton demeti maddenin binlerce angström derinliklerine kadar iner. Katı nesnenin yüzey bileşimi ile iç kısmının bileşimi farklı olabilir. Bu yöntemle yapılan analizlerde, hidrojen ve helyum hariç diğer elementlerin tayini yapılır. Yöntem ayrıca, elementlerin bağlı bulunduğu komşu elementler ve moleküler yapısı hakkında da bilgi verir. X-ışını fluoroskopisi nicel analizden ziyade nitel analiz için kullanılır.

Kullanılmış ve kullanılmamış birer adet sabitleyicinin ¹H-nükleer manyetik rezonans (1H-NMR) analizi için 400 MHz işletim frekanslı sıvı Mercury-VX 400 BB model NMR spektrometresi (Bruker AC 200L NMR, Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Almanya) kullanıldı. Örnekler döteryumlu kloroform içinde çözüldü. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR analizleri yapıların hassas olarak belirlenmesine yarar. Tipik olan kimyasal bağları belirler, nitelik ve nicelik analizlerini kayma değerleri vererek tanımlar.^[9]

Diğer incelemeden arta kalan kullanılmış ve kullanılmamış (yeni) sabitleyicilerden eşit boyutta birer parça aynı hacimde, 1/10 (gr) oranında sulandırılmış hidrojen peroksit solüsyonu içinde bekletildi; bu sabitleyicilerin oksidatif hidrolize uğrama (parçalanma) süreleri kaydedildi.



Şekil 1. Kullanılmamış bir sabitleyicinin görüntüsü.



Şekil 2. (a) Kullanılmamış ve **(b)** kullanılmış sabitleyicilerin FTIR çözümü çizelgesi. 2950 cm^{-1} 'de C-H gerilme pikleri, 1758 cm^{-1} 'de C=O (karbonil) absorpsiyon bandı, 1451 ve 1383 cm^{-1} 'de metil gruplarının asimetric ve simetric bükülme titreşimlerine ait bandlar, 1270 cm^{-1} 'de methin (-CH) gruplarına ait titreşim piki, karakteristik poli(laktik) asit pikleridir. 2300 cm^{-1} 'de gözlenen pik CO_2 'ye ait olup sistemden kaynaklanmaktadır.

İncelenen tüm PLLA sabitleyici okları aynı model olup, aynı firmaya aitti (BioStinger, Linvatec, Largo, FL, ABD). Çalışmada bir sınamada kullanılan ok, başka bir sınamada kullanamadı.

Sonuçlar

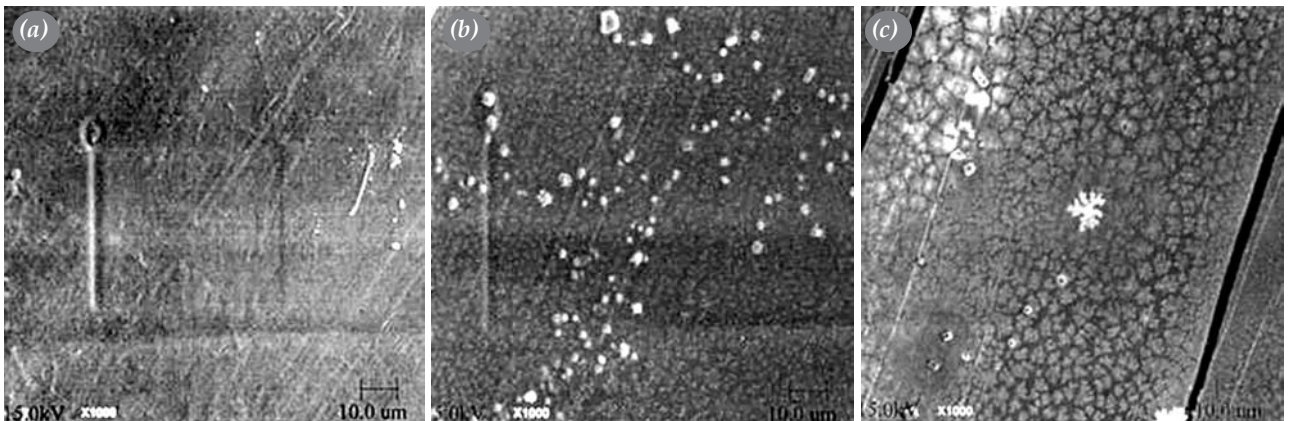
Kullanılmış sabitleyicilerin diz içinde uzun süre kalmasına rağmen, ikinci girişimde parçalanmamış olarak diz ekleminden çıkartıldığı görüldü. Gözle yapılan değerlendirmede, çıkarılan sabitleyicilerin çaplarında azalma olduğu gözlemlendi.

Kullanılmış ve kullanılmamış sabitleyicilere uygulanan FTIR analizi sonuçları Şekil 2'de sunuldu. Bu analizlerde polimerlerin yapısındaki kimyasal bağların farklı olmadığı görüldü. Artan sıcaklık uygulamasında, yeni sabitleyiciler akma gösterirken, ta-

mirde kullanılmış olan sabitleyiciler akma göstermedi. Her iki gruptaki sabitleyicilerin de sıcaklık artışı ile bozunuma uğradığı saptandı.

Taramalı elektron mikroskobu ile yapılan değerlendirilmede, kullanılmamış sabitleyicilerin iç yüzeylerinin kesiti homojen bir görünüm verirken, kullanılmış sabitleyicilerin iç yüzey kesitlerinde beyaz kar tanecikleri şeklinde tuz kristalleri gözlemlendi (Şekil 3). Söz konusu kristaller XRF ile incelendiğinde, yapısının sodyum, potasyum ve kalsiyum klorür ağırlıklı tuz kristallerinden oluştuğu görüldü (Tablo 1).

Kullanılmış ve kullanılmamış birer adet sabitleyicinin $^1\text{H-NMR}$ ile çözülmesinde, incelenen örneklerin ikisinin de normal yapılı bir laktik asit poli-



Şekil 3. Sabitleyicilerin iç kesit yüzeylerinin taramalı elektron mikroskobik görüntüsü. **(a)** Kullanılmamış yeni sabitleyicide homojen yüzey görüntüsü. **(b, c)** Kullanılmış sabitleyici iç kesit yüzeylerinde kar tanesinin mikroskobik görünüşüne benzer yayılmış kristaller.

Tablo 1. Kullanılmış sabitleyicinin iç kesit yüzeyindeki kristallerin X-ışını fluoroskopik çözümlemesi

Element	Yoğunluk (c/s)	% Ağırlık
Sodyum	1.17	51.150
Klorin	1.18	31.547
Potasyum	0.51	17.303
<i>Toplam</i>		100.0

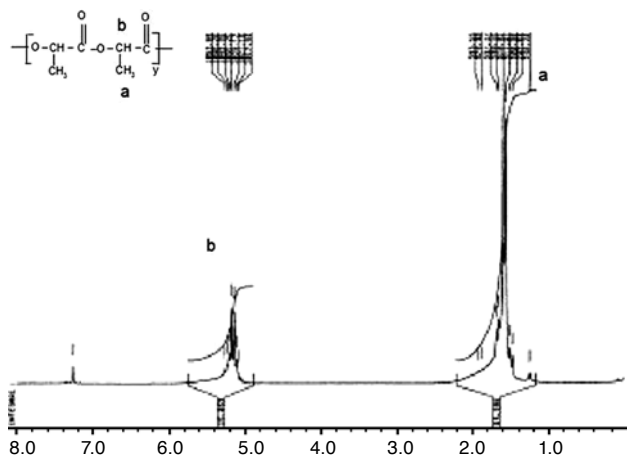
meri olduğu ve çizgelerin birbirinden farksız olduğu belirlendi (Şekil 4).

Polimerler için iyi bir çözücü olan hidrojen peroksit içinde bekletmede, kullanılmamış ok örneğinin ortalama 10 gün içinde parçalanmaya uğradığı gözlemlendi. Kullanılmış ok örneği ise 30 gün içinde eridi.

Tartışma

Çalışmamızda, dokuda parçalanmamış olan PLLA sabitleyicilerinin yüzeysel erime nedeniyle çaplarının azalmış olduğu gözlemlendi. Bu tür sabitleyicilerin dokuda parçalara ayrıldığı; fakat, bu parçaların doku içinde üç yıla kadar kalabildiği bildirilmiştir.^[10] Poli L-laktik asidin bozunması, bulunduğu sıvı ortamın pH'sinden,^[11] içinde bulunduğu dokudan,^[12] porozite-den^[7] ve esas olarak implantın fiziksel özelliklerinden (kristalleşme, moleküler ağırlığı, iç akışmazlığı ve erime sıcaklık derecesi) etkilenmektedir.

Polimerlerin biyolojik parçalanması, vücut sıvılarının etkisiyle hidrolitik makaslama ile ve daha dü-



Şekil 4. Kullanılmış sabitleyicinin nükleer manyetik rezonans analizi. (a) 5.2 ppm'de laktik asit ünitelerine ait methin (CH) protonlarına ve (b) 1.7 ppm'de ise laktik asit ünitelerinin metil (CH₃) protonlarına ait kaymalar gözlenmiştir. 7.2 ppm'de d-kloroforma ait kayma bulunmaktadır. Bu analiz yapının homopolimer olduğunu ve poli(laktik) aside ait olduğunu göstermektedir.

şük oranda kimotripsin enziminin etkisiyle olmaktadır.^[13] Bazı polimerlerin tek başına kullanıldıklarında ortalama iki buçuk yılda parçalanmaya uğradıkları bildirilmiştir.^[12,14] Vücutta düşük molekül ağırlıklı parçalara ayrılan PLLA en son olarak laktik aside dönüşmekte, laktik asit de karbonhidrat siklusuna dahil olarak karbondioksit ve suya çevrilmektedir.^[15,16]

Poli L-laktik asidin önemli özelliği, sıcaklık etkisiyle akması ve 145 °C'de erimesidir. Erime sıcaklığı olarak 185 °C'yi gösteren kaynaklar da vardır.^[17] Poli L-laktik asit hidrolitik etkiye dirençsiz, nemli sığağa dayanaksızdır.^[17] Polimer yapısındaki zincirler uzadıkça ve zincire bağlı dallanmalar arttıkça, PLLA'nın akması zorlaşır.^[9] Çalışmamızda yeni sabitleyiciler 100-120 °C arasındaki sıcaklıkta akma gösterirken, tamirde kullanılan olanlar ise aynı sıcaklıkta yumuşamadı. Teorik olarak, tamirde kullanılan sabitleyicilerin akma göstermemesinin birinci nedeni, yapısındaki kristalleşmenin artması, mer zincirlerin düzenli dizilişe geçmesi ve bunlara bağlı olarak erime noktasının daha yüksek sıcaklıklara kayması olabilir. İkinci nedeni ise, PLLA'nın yapısındaki zincirlerin kısmi parçalanması sonrası tarak dallanmaların oluşması, zincirlerin uzaması ve asi polimerlerin (grafts) oluşması nedeniyle çizgisel yapısının bozulmasıdır. Bir polimerik yapıda zincirler arasında kovalent bağlardan meydana gelen çapraz bağlar varsa, bu yapının hiçbir çözücüde ve hiçbir sıcaklıkta çözünmeyeceği ileri sürülmüştür.^[18]

X-ışını fluoroskopisi ile tuz kristallerinin saptanması, polimer içinde polielektrolit kristaller oluştuğunun ve polimerin su ile hidrolizinin iyice güçleşmiş olduğunun göstergesidir.

Bozunma, sıcaklık artmasıyla zincirlerin artan hızla hareket etmesi ve buna bağlı olarak zayıf bağların kopmaya başlaması olayıdır.^[19] Bozunma, polimerleşmenin tersi olup, çözülme belirtir. Çalışmamızda yeni ve kullanılmış sabitleyicilerin artan sıcaklıklarda bozunuma uğradığı saptandı.

İmplantın vücutta kaldığı süre içinde kristalleşmesi artar ve bu da erime sıcaklığının yükselmesine neden olur.^[11] Diğer taraftan, sabitleyicilerin menisküs içinde kısmen parçalanması, molekül ağırlıklarında azalmaya yol açar.^[10]

Polimer, diz sıvısında, menisküs içinde hidrolize uğramaktadır. Çözücü sinovyal sıvıdır. Ayrıca, kimotripsin enzimi parçalayıcı etki yapar. Polimerin diz eklemi şartlarından (sinovyal sıvı ve doku, hasarlı kıkırdak, eklem aralığı düzensizliği, eklem

hareketliliği ve 37 °C sıcaklık) olumsuz etkilendiğini söylemek mümkündür.

Polimerin molekül ağırlığındaki azalma polimerin ciltaltına konmasıyla, hücre dışı sıvılarla karşılaşmasıyla ve en fazla azalma da kemiğin medullasına yerleştirilmesiyle meydana gelmektedir.^[17] Poli L-laktik asit yerleştirildiğinde, dokusal olarak 6-8 haftada fibrovasküler büyüme ile birlikte çok çekirdekli dev hücrelerin oluştuğu görülmüş, 20-24. haftaya kadar implantın debris ve etrafındaki dev hücreleriyle yer değiştirmesinin tamamlandığı saptanmış, orbital implant olarak kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmiştir.^[19]

Diz içinde erimeyen sabitleyicilerin, doku dışı ortamda hidrojen peroksit içinde erimesi önemlidir. Doku içinde erimemede, sinovyal sıvının sıvının asidik veya bazik oluşunun, menisküs damarlanma şeklinin ve eklem hareketinin etkili olduğunu düşünüyoruz.

Vücuttaki laktik asit düzeyinin yükselmesi PLLA'nın parçalanma ve çözünme süresini uzatacaktır. Yükselen asit, sinovyal doku reaksiyonlarının da nedeni olabilir.^[7,20] Turnikeyle yapılan artroskopik cerrahi girişimde sinovyal dokuda laktik asit düzeyi artmaktadır.^[20] Ameliyat sonrası fizyolojik değişimler için artroskopi sonrası yapılan canlı içi mikrodializ çalışmasında, sinovyal dokuda deri altı yağ dokusundan daha fazla laktat bulunduğu ve seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir.^[20] Menisküs kırıktağında bu değişikliklerin olup olmadığı belli değildir. Laktatın eklem sıvısı içinde artması, doyumluk nedeniyle dişi okunun parçalanma ve emilimini engelleyebilir.

Sonuç olarak, kullanılmış sabitleştiriciler ile yeniler arasında, FTIR ve NMR incelemelerine göre kimyasal yapı bakımından fark bulunmadı. Kullanılmışların TEM, daha sonra XRF inceleme sonuçları, bu sabitleyicilerde tuz kristallerinin oluşumunu gösterdi. Polimer içinde oluşan tuzlanma polielektrolit kristallerin oluşumunu ve artışı sağlamakta olduğundan, erimeme nedenlerinin en önemlisi olarak kabul edildi. Erimemenin bir diğer önemli nedeninin, kullanılmış sabitleyicilerde fiziksel parçalanmalar sonrası oluşan çapraz bağlar, tarak dallanmalar ve asi polimerler olduğu düşünüldü.

Kaynaklar

- Asik M, Atalar AC, Debre M, Sen C. Problems associated with late resorption of bioabsorbable meniscus repair devices. [Article in Turkish] Acta Orthop Traumatol Turc 2001;35:442-7.
- Asik M, Atalar AC. Failed resorption of bioabsorbable

meniscus repair devices. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2002;10:300-4.

- Ross G, Grabill J, McDevitt E. Chondral injury after meniscal repair with bioabsorbable arrows. Arthroscopy 2000;16:754-6.
- Seil R, Rupp S, Dienst M, Mueller B, Bonkhoff H, Kohn DM. Chondral lesions after arthroscopic meniscus repair using meniscus arrows. Arthroscopy 2000;16:E17.
- Sims WF, Simonian PT. Delayed degradation of bioabsorbable meniscal fixators. Arthroscopy 2001;17:E11.
- Song EK, Lee KB, Yoon TR. Aseptic synovitis after meniscal repair using the biodegradable meniscus arrow. Arthroscopy 2001;17:77-80.
- Athanasiou KA, Agrawal CM, Barber FA, Burkhart SS. Orthopaedic applications for PLA-PGA biodegradable polymers. Arthroscopy 1998;14:726-37.
- Weiler A, Hoffmann RF, Stahelin AC, Helling HJ, Sudkamp NP. Biodegradable implants in sports medicine: the biological base. Arthroscopy 2000;16:305-21.
- Pişkin E. Polimerler II, Mühendislik polimerleri. İstanbul: Pagev Yayınları; 1999.
- Walton M, Cotton NJ. Long-term in vivo degradation of poly-L-lactide (PLLA) in bone. J Biomater Appl 2007;21:395-411.
- Bergsma EJ, Rozema FR, Bos RR, de Bruijn WC. Foreign body reactions to resorbable poly (L-lactide) bone plates and screws used for the fixation of unstable zygomatic fractures. J Oral Maxillofac Surg 1993;51:666-70.
- Barber FA, Dockery WD. Long-term absorption of poly-L-lactic acid interference screws. Arthroscopy 2006;22:820-6.
- Pihlajamaki H, Bostman O, Manninen M, Paivarinta U, Tormala P, Rokkanen P. Absorbable plugs of self-reinforced poly-L-lactic acid in the internal fixation of rabbit distal femoral osteotomies. Clin Orthop Relat Res 1994; (298):277-85.
- Bostman OM. Absorbable implants for the fixation of fractures. J Bone Joint Surg [Am] 1991;73:148-53.
- Sabino MA, Gonzalez S, Marquez L, Feijoo JL. Study of the hydrolytic degradation of polydioxanone PPDx. Polymer Degradation and Stability 2000;69:209-16.
- Bucholz RW, Henry S, Henley MB. Fixation with bioabsorbable screws for the treatment of fractures of the ankle. J Bone Joint Surg [Am] 1994;76:319-24.
- Matsusue Y, Yamamuro T, Oka M, Shikunami Y, Hyon SH, Ikada Y. In vitro and in vivo studies on bioabsorbable ultra-high-strength poly(L-lactide) rods. J Biomed Mater Res 1992;26:1553-67.
- Pişkin E. Polimer teknolojilerine giriş. İstanbul: İnkılap Kitabevi; 1987.
- Andriano KP, Pohjonen T, Törmälä P. Processing and characterization of absorbable polylactide polymers for use in surgical implants. J Appl Biomater 1994;5:133-40.
- Fellander-Tsai L, Hogberg E, Wredmark T, Arner P. In vivo physiological changes in the synovial membrane of the knee during reperfusion after arthroscopy. A study using the microdialysis technique. J Bone Joint Surg [Br] 2002;84:1194-8.