

Miika Keskinen

BIOKERAAMIEN ANTIBAKTEERISET OMINAISUUDET

Tekniikan ja luonnontieteiden tiedekunta
Kandidaatintyö
Joulukuu 2019

TIIVISTELMÄ

Miika Keskinen: Biokeraamien antibakteeriset ominaisuudet
Kandidaatintyö
Tampereen yliopisto
Materiaalitekniikka
Joulukuu 2019

Ihmiset ovat käyttäneet keraamimateriaaleja jo vuosituhansia ja teollisessa mittakaavassa vuosisatoja, mutta vasta viimeisimpinä vuosikymmeninä kiinnostus niiden tutkimiseen ja kehittämiseen lääketieteellisiin sovelluksiin on lisääntynyt. Tutkimus- ja kehitystyö onkin johtanut uuden materiaaliryhmän muodostumiseen: Biokeraamit. Biokeraameista pyrittiin aluksi kehittämään inerttejä materiaaleja korvaamaan muoviset ja metalliset implantit, jotka aiheuttivat voimakkaita hylkimisreaktioita, mutta niillä havaittiin olevan useita hyviä ominaisuuksia muun muassa antibakteerisuus, kontrolloitava biohajoaminen sekä bioyhteensopivuus useiden eri kudostyyppien kanssa. Tutkimuksien jatkuessa biokeraameilta onkin löytynyt ainutlaatuisia ominaisuuksia, jotka ovat tehneet niistä yhden kiinnostavimman materiaaliryhmän lääketieteellisiin sovelluksiin.

Tämän työn tarkoituksena on tehdä kirjallisuuskatsaus nykyisin käytössä oleville biokeraameille sekä tutkia tarkemmin niiden antibakteerisia ominaisuuksia sekä havaittujen ominaisuuksien lähdettä. Työssä käsitellään tarkemmin biolasia (45S5), titaanidioksidia (TiO_2) sekä zirkoniumdioksidia (ZrO_2). Työstä käy ilmi materiaalien nykyisiä sovelluskohteita, niiden valmistusmenetelmiä sekä niiden mahdollinen potentiaali tulevaisuudessa.

Nykyisin biokeraameja käytetään yleisimmin luukudoksen korjaamiseen sekä korvaamiseen, mutta useita sovelluksia on kehitetty myös muille kudostyypeille. Biokeraamit soveltuvat erityisen hyvin luukudossovelluksiin niiden luontaisen samankaltaisuuden vuoksi ja viimeaikaisen teknologisen kehityksen myötä materiaalien rakenteita pystytään muokkaamaan nanoluokassa pelkän mikroluokan sijaan. Tämä mahdollistaa uusien ja tuntemattomien ominaisuuksien ilmentymisen materiaaleissa sekä materiaalin käyttäytymisprofiiliin paremman hallinnan sovelluksissa.

Työssä käsiteltyjä kolmea materiaali on tutkittu runsaasti ja kaikkien niiden on todistettu omaavan antibakteerisia ominaisuuksia. Niille on lukuisia sovelluksia kaupallisessa käytössä, mutta ominaisuuksien alkuperää ei tunneta tarkasti. Lisäksi useissa tutkimuksissa ei ole kerrottu kaikkia käytettyjä menetelmiä eikä koejärjestelyjä yksityiskohtaisesti, joten tulokset eivät ole kovin usein vertailukelpoisia ja joissain tapauksissa ne ovat jopa ristiriitaisia keskenään.

Avainsanat: Biokeraami, antibakteerinen, Biolasi, 45S5, titaanidioksidi, zirkoniumdioksidi

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

ALKUSANAT

Tämä kandidaatintyö toteutettiin kirjallisuuskatsauksena Tampereen Yliopiston materiaalitekniikan laitokselle. Työ toteutettiin hyvin intensiivisellä aikataululla ja sen mahdollistamisesta kiitokset kandidaatintyöseminaarikurssin vastuuhenkilölle Johanna Ruoralle sekä Saara Söyringille, joka toimi ohjaajana työssä sekä mahdollisti työn valmistumisen suunnitelman mukaisesti.

Tampereella, 30.12.2019

Miika Keskinen

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	1
2. KERAAMIT LÄÄKETEOLLISUUDESSA.....	2
2.1 Keraamien ominaisuudet ja käyttö	2
2.2 Biolasi	4
2.3 Titaanidioksidi	6
2.4 Zirkoniumdioksidi	8
3. IMPLANTTIEN VAATIMUKSET	10
3.1 Topografia.....	10
3.2 Kemiallinen koostumus	11
4. VALMISTUSMENETELMÄT	12
4.1 Käytössä olevat menetelmät	12
4.2 Kehitteillä olevat menetelmät	15
5. YHTEENVETO.....	17
5.1 Keraamit nykylääketieteessä.....	17
5.2 Tulevaisuus.....	18
LÄHTEET	19

1. JOHDANTO

Biomateriaalilla tarkoitetaan mitä tahansa luonnollista, synteettistä tai vierasta materiaalia, jota voidaan hyödyntää biolääketieteensovelluksissa elävän kudoksen korjaamiseen tai hoitoon (Tieteen termipankki). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että esimerkiksi ortopedisten implanttien tulisi mahdollistaa luun muodostuminen ja solujen erilaistuminen, kun taas kardiovaskulaaristen implanttien tulisi edistää verisuonten paranemista ja estää hyytymien muodostumisen implantin pintaan (Oliver, Su, Lu, Kuo, Du, Zhu, 2019.) Tämän määritelmät pohjalta biomateriaalit ovat käsitteenä hyvin laaja, koska monet eri metallit, kuten ruostumaton teräs 316L, kobolttikromi-seokset, titaani ja sen seokset, voidaan luokitella myös biomateriaaleiksi, koska niitä voidaan käyttää tukemaan kudoksen normaalia paranemisprosessia sekä ne pystytään valmistus- ja jälkikäsittelemällä muokkaamaan bioyhteensopiviksi (Bekmurzayeva, Duncanson, Azevedo, Kanayeva 2018.) Bakteerien kiinnittyminen ja biofilmien muodostuminen on yksi yleisimmistä ongelmista, joita patogeeniset bakteerit voivat aiheuttaa implantteja ympäröivissä kudoksissa. Ne aiheuttavat tulehdusreaktion ympäröivään kudokseen, joka voi pahimmassa tapauksessa johtaa sekä luu- että pehmytkudoksen tuhoutumiseen. (Huang, Chang, Weng, Chen, Lai, Shieh 2013.) Siksi yksi tärkeä ominaisuus tulisi kuitenkin löytyä kaikista implanteista: niiden pitäisi pystyä estämään haitallisten bakteerien kiinnittyminen ja kasvaminen tai parhaassa tapauksessa tappamaan bakteereja pinnaltaan. (Oliver, Su, Lu, Kuo, Du, Zhu, 2019)

Tässä työssä keskitytään keraamisiin biomateriaaleihin, koska niiden käyttö lääketieteessä on lisääntynyt viime vuosikymmenen aikana merkittävästi sekä niihin liittyviä tutkimuksia on tehty verrattain vähän. Tässä työssä käsiteltävät materiaalit ovat biolasi, titaanidioksidi sekä zirkoniumdioksidi. Nämä materiaalit on valittu sillä perusteella, että biolasi on yksi potentiaalisimmista materiaaleista ja titaani- sekä zirkoniumdioksidia on käytetty muissa teollisuuden aloilla jo runsaasti, mutta ovat yleistyneet lääketieteellisessä käytössä. Työ antaa kattavan kuvauksen siitä, mitkä eri sovelluskohteissa käytettyjen materiaalien ominaisuudet ovat tärkeimpiä ja miten niihin voidaan vaikuttaa.

2. KERAAMIT LÄÄKETEOLLISUUDESSA

Keraameja on käytetty jo vuosikymmenten ajan erinäisissä sovelluksissa, mutta lääketieteellisiin sovelluksiin ne ovat rantautuneet vasta suhteellisen hiljattain (Ghaemi, Reichert, Krupa, Sawczak, Zykova, Lobach, Sayenko, Svitlychnyi, 2017). Viimevuosina teknologian kehittyessä keraameista on pystytty tekemään pelkän passiivisen kappaleen sijaan aktiivisia, jolloin ne ulkoisen voiman vaikutuksesta reagoivat suunnitellulla tavalla. Lisäksi keraamien rakenne ja koostumus on muuttunut vuosikymmenten varrella, mahdollistaen entistä monimutkaisempia komposiittirakenteita sekä kemiallisen koostumuksen tarkan säätelyn. (Bosco, van den Beucken, Leeuwenburgh, Jansen 2012)

2.1 Keraamien ominaisuudet ja käyttö

Keraameja voidaan hyödyntää implanteissa, proteeseissa sekä monissa muissa lääketieteellisissä välineissä ja laitteissa. (Thomas Industry Update N.D.) Erityisen hyvin keraamit soveltuvat käytettäväksi luun korjaukseen ja korvaamiseen niiden luonnollisen samankaltaisuuden vuoksi (Ghaemi ym. 2017). Useat valmistajat hyödyntävät alumiinioksidia sekä zirkoniumdioksidia pääasiassa niiden saatavuuden sekä edullisuuden vuoksi. (Thomas Industry Update N.D.) Lisäksi niitä on voitu käyttää muissa käyttötarkoituksissa, kuten titaanidioksidia valkoisena väriaineena, joten niiden valmistus- ja muokkausmenetelmät ovat valmiiksi pitkälle kehitettyjä. (Skocaj, Filipic, Petkovic, Novak 2011) Keraamisia materiaaleja on esitetty ja harkittu vaihtoehtoina perinteisille metallisille implanteille lääketieteessä juurikin niiden luontaisen samankaltaisuuden luonnollisen luukudoksen kanssa (Ghaemi ym. 2017).

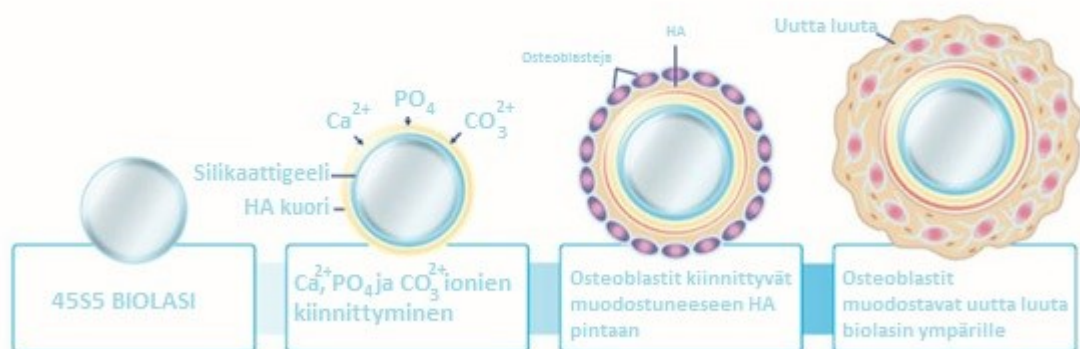
Pinnoittamalla tuote keraameilla, saadaan keraamin ominaisuudet hyödynnettyä ilman, että sen rakenne olisi hauras tai raskas. Pintamateriaaleina käytettäessä sairaalaympäristössä, keraamien tulee kestää voimakkaita kemikaaleja toistuvasti liitettynä mekaaniseen hankaukseen eikä niistä saisi irrota hiukkasia. Lisäksi materiaalin tulisi mahdollisuuksien mukaan hidastaa bakteerien kasvua tai estää se. Parhaimmassa tapauksessa pinta kykenisi tuhoamaan bakteereita ilman jatkuvaa puhdistusta tai voimakkaiden kemikaalien käyttöä.

Nanomittaluokan biomateriaalit ovat keränneet kiinnostusta kudosteknologisten sovellusten parissa, koska niillä on usein erinomaiset kemialliset ja mekaaniset ominaisuudet (Almaguer-Flores, Silva- Bermúdez, Rodil 2020). Biomateriaalien hyödyntämisessä on kuitenkin se ongelma, että ne voivat aiheuttaa infektioita. Infektioita aiheutuu, kun bakteerit pääsevät kasvamaan implantin pinnalla ennen implantin kiinnittymistä ympäröivään kudokseen (Gonçalves, Carvalho, Henriques, Silva, Teughels, Souza 2019). Se on ongelma, joka voi johtaa implantoinnin epäonnistumiseen ja vaarantaa potilaan hengen. Jotta implanteista saataisiin antibakteerisia, täytyy bakteerien kiinnittymisen, kasvun ja biofilmin muodostumisen mekanismit tuntea. Nykyisin tutkittuja keinoja ovat erilaiset kemialliset ja fysikaaliset pinnoitteet, erilaisten nanopartikkelien käyttö sekä uudenlaisten hybridiprosessien käyttö. (Almaguer-Flores ym. 2020.) Hybridiprosessin tavoitteena on luoda materiaali, joka sisältää epäorgaanisia partikkeleita, kuten keraameja tai metalleja, sekä orgaanisia komponentteja, kuten proteiineja ja entsyymejä (Palomo 2019.)

Implantit voivat aiheuttaa infektioita ja niiden hoito on erityisesti luukudoksessa monimutkaista ja kallista (Drago, Toscano, Bottagisio 2018). Infektioiden hoitamiseen vaaditaan useita kirurgisia toimenpiteitä, joihin liittyy suuri komplikaatoriski ja jotka vaativat jälkihoitona pitkiä antibioottikuureja. Hoito riippuu infektion ja vaurion laajuudesta, mutta yleisenä hoitomenetelmänä on poistaa vaurioitunut kudos kirurgisesti, jonka jälkeen tulehdus hoidetaan loppuun pitkällä ja laajavaikutteisella antibioottikuurilla. (Gonçalves ym. 2019.) Verenkautta kulkeutuvilla antibiooteilla on kuitenkin heikko kulkeutuminen luukudokseen, erityisesti kuoriluuhun, sen vähäisen verenkierron vuoksi. Lisäksi verenkierron kautta leviävät antibiootit vaikuttavat koko kehoon eikä pelkästään infektoituneeseen kudokseen, jolloin annoksien täytyy olla suurempia, mikä aiheuttaa suurentuneen todennäköisyyden kärsiä sivuvaikutuksista. Lisäksi antibioottien vuosikymmeniä kestänyt laaja-alainen käyttö on johtanut antibioottiresistanssien bakteerien yleistymiseen. (Drago ym. 2018.) Viimeaikaiset saavutukset nanoteknologiassa kuitenkin mahdollistavat jatkuvan ja kasvavan virran uusia innovatiivisia sovelluksia. Nanorakenteiden ansioista materiaaleille saadaan huomattavasti paremmat fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet kuin perinteisillä mikroluokan rakenteilla. Suurimmat hyödyt ovat havaittavissa erityisesti bioteknologian saralla. Haasteena on pitkään ollut löytää sellainen menetelmä, jonka avulla pystytään valmistamaan pitkälle räätälöityjä rakenteita, joilla olisi optimaalinen vuorovaikutus luonnollisen kudoksen kanssa. (Guarino, Iafisco, Spriano 2020.)

2.2 Biolasi

Biolasi (45S5, kalsium-natrium-fosfosilikaatti) sisältää 45 m-% piidioksidia (SiO_2), 24.5 m-% natriumoksidia (Na_2O), 24.5 m-% kalsiumoksidia (CaO) sekä 6 m-% fosforipentoksidia (P_2O_5). Se on alun perin kehitetty jo vuonna 1967 ja kliiniseen käyttöön se hyväksyttiin 1985 ja sitä lähdettiin alun perin kehittämään, koska silloiset metalliset ja muoviset implantit aiheuttivat voimakkaita hylkimisreaktioita, eivätkä ne edistäneet luuvaurioiden parantumista. (Hench 2006.) Kuvassa 1 on havainnollistettu, miten biolasi edistää luukudoksen kasvua vauriokohtaan implantoituna.



Kuva 1. Havaintokuva biolasin toimintaperiaatteesta implantoituna luukudosvaurion korjauksessa. Alkuperäinen kuva: Karasu, Yanar, Koçak, Alper, Kisacik 2017.

Kuten kuvasta 1 havaitaan, biolasi jää nopeasti muodostuvan uuden luun sisään ja sulaa pitkän ajan kuluessa aineenvaihdunnan vaikutuksesta. Biolasi siis säilyy implantoituna suhteellisen pitkään kudoksessa, jolloin sen mukana kulkeutuneilla bakteereilla on mahdollinen vakaa kasvualusta koko sen ajan. Kuten aikaisemmassa kappaleessa mainittiin, nykyisissä hoitomenetelmissä luukudoksen infektioiden hoidossa on heikkouksia, ja siksi on erityisen tärkeää löytää uusia menetelmiä niiden hoitamiseksi tai syntymisen estämiseksi.

Biolasi on hyvin lupaava materiaali luuvaurioiden hoitoon, koska se on itsessään antibakteerista, estäen bakteerien kiinnittymisen ja kasvamisen materiaalin pinnalla. Biolasin teho perustuu emäksisten ionien vapautumiseen materiaalista välittömästi, kun se joutuu kosketukseen kehon nesteiden kanssa. Emäksisyyden kasvu sekä osmoottisen paineen muuttuminen paikallisesti tekee ympäristöstä bakteereille epäsuotuisat. (Hu, Ning, Zhou 2011.) Lisäksi joissain tutkimuksissa on arvioitu, että biolaseista liukenemisen yhteydessä irtoavat neulamaiset partikkelit vahingoittaisivat bakteerien soluseinämiä

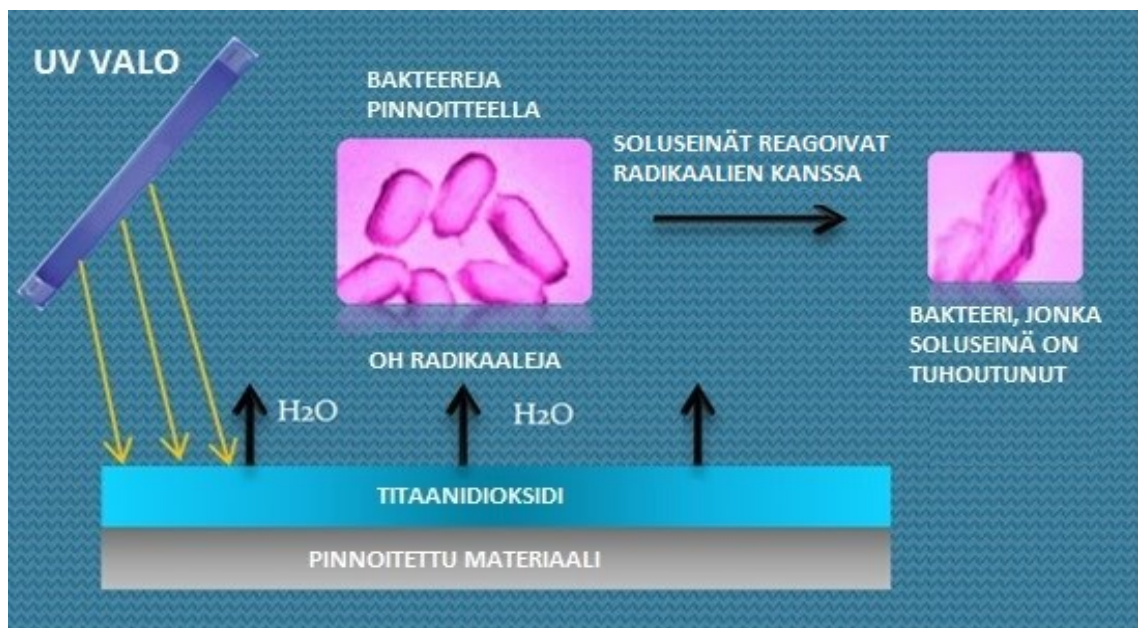
fyysisesti (Hu, Chang, Liu, Ning 2009). Yleisesti todetaan kuitenkin, että pienten biolasi-partikkelien antibakteeriset ominaisuudet johtuisivat ensisijaisesti niiden topografiasta, joka estäisi bakteerien kiinnittymisen niihin. Lisäksi pienempi partikkelikoko johtaa kasvaneeseen pinta-alaan, joka puolestaan mahdollistaa ionien runsaamman vapautumisen ympäristöön. (Hu ym. 2011.)

Biolasien rakenteeseen voidaan lisätä metalli-ioneja lisäämään hyödyllisiä ominaisuuksia ilman, että sen mekaaniset tai kemialliset ominaisuudet kärsisivät siitä huomattavasti. Yleisimmin biolasiin lisätään hopeaa, kuparia, kobolttia tai yttriumia niiden todettujen antibakteeristen ominaisuuksien vuoksi. Useimmiten kuitenkin käytetään hopeaa, koska se on paljon tutkittu ja sillä on todettu olevan voimakas bakteerien kasvua estävä vaikutus ja lisäksi se on harmiton ihmiskudokselle. (Mishra, Rocherullé, Massera 2016.) Tähän mennessä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu, että bakteerit pystyisivät kehittämään vastustuskyvyn biolasin aiheuttamalle kemialliselle ympäristönmuutokselle tai että ne kykenisivät kehittymään siten, että ne pystyisivät kiinnittymään biolasi-partikkelien pintaan. (Drago ym. 2018.)

Biolasin monipuolisuuden takia se soveltuu erinomaisesti moniin eri sovelluskohteisiin (Cunha, 2018). Biolasia voidaan käyttää puhtaasti sellaisenaan tai sekoittaa siihen muita antibakteerisia yhdisteitä, kuten hopeaa tai antibiootteja. Tutkimuksissa on nimittäin havaittu, että nykyisin käytössä oleviin antibioottisiin PMMA helmiin verrattuna biolasihelmet sekoitettuna samaan määrään antibiootteja hoitavat tulehdusta vähintään yhtä hyvin, ellei jopa paremmin. Biohajoavana materiaalina biolasi poistaa myös sekundääri leikkauksien tarpeen, pienentäen entisestään komplikaatioiden riskiä (Baino, 2018). Lisäksi sitä voidaan sekoittaa muiden biomateriaalien kanssa sekä sillä voidaan pinnoittaa ortopedisiä proteeseja parantamaan solukiinnittymistä ja samalla vähentämään infektoriskiä. (Drago ym. 2018).

2.3 Titaanidioksidi

Titaanidioksidia (TiO_2) esiintyy kolmessa eri kiteisessä muodossa: anataasina, rutiilina ja brookiittina. Näistä kolmesta anataasilla on havaittu olevan parhaimmat antibakteeriset ominaisuudet, joita voidaan hyödyntää teollisuudessa ja lääketieteessä. Kuitenkin anataasin ja rutiilin seoksella on tutkimuksien mukaan parhaimmat fotokatalyyttiset ominaisuudet. Fotokatalyyttisyydellä tarkoitetaan materiaalin kykyä osallistua aktiivisena komponenttina tai katalyyttinä kemiallisissa reaktioissa, kun se altistetaan tietyn tyyppiselle säteilylle. Titaanidioksidin antibakteeristen ominaisuuksien lähteeksi on arvioitu sen fotokatalyyttisyyttä, sille sen on havaittu kykenevän UV-säteilyn alaisena muodostamaan muun muassa happiradikaaleja (Kuva 2). Muodostuneet (happi)radikaalit reagoivat bakteerien kanssa, vaurioittaen tai tuhoten niiden soluseinämät ja tappaen ne (Pleskova, Golubeva, Verevkin, 2016.)



Kuva 2. Havaintokuva titaanidioksidin fotokatalyyttisestä toimintaperiaatteesta. Alkuperäinen kuva: Sharrer 2012.

Titaanidioksidin antibakteerinen tehokkuus paranee, kun reaktiivista pinta-alaa kasvatetaan pienentämällä raekokoa. Lääketeollisuudessa titaanidioksidia käytetään pääsääntöisesti pinnoitteena ortopedisissä implanteissa ja hammasovelluksissa estämään biofilmiä muodostumista. (Pantaroto, Ricomini-Filho, Bertoloni, dias da Silva, Neto, Sukotjo, Rangel, Barão 2018.) Titaanidioksidin tehokkuus on suoraan riippuvainen sen pinnassa esiintyvien reaktiivisten happiradikaalien määrästä. Tutkimusten mukaan titaanioksidilla näyttäisi olevan paremmat antibakteeriset ominaisuudet Gram-positiivisia

bakteereja vastaan kuin Gram-negatiivisia, koska radikaalien teho perustuu reaktioihin bakteerien soluseinämän peptidolykaanikerroksen kanssa ja gram-negatiivisilla bakteereilla kerroksen päällä on ulkokalvo, joka estää radikaalien pääsyn peptidikerrokseen. (Page, Palgrave, Parkin, Wilson, Savinic, Chadwickc 2007.)

Titaanidioksidilla ei normaalioloissa ole kovin voimakasta antibakteerista ominaisuutta, joten siihen lisätään usein antibakteerisuutta parantavia aineita, kuten hopeaa. Titaanidioksidin fotokatalyyttiseen aktiivisuuteen vaikuttavat lukuisat eri tekijät, kuten kidera-kenne, reaktiivinen pinta-ala, nanopartikkelien kokojakauma, huokoisuus sekä pinnalla esiintyvien hydroksyylyryhmien määrä ja tiheys. (Hasmaliza Foo, Mohd 2016.) Yksi haaste UV-säteilytyksessä tulee sen vuoksi, että UV-säteily vaikuttaa implantin rakenteeseen ja sitä kautta sen hajoamisaikaan (Pantarotoa ym. 2018).

Titaanidioksidia käytetään lääketieteessä pääosin pinnoitteena, koska sen antibakteeriset ominaisuudet pohjautuvat sen fotokatalyyttisyyteen. Bulkkimateriaalina se on vaakaata ja inerttiä, joten se ei ole kovin kilpailukykyinen muille implanttimateriaaleille, kuten biolasille. Pinnoitteena se on kuitenkin erinomainen sen voimakkaan fotokatalyyttisen luonteen, edullisuuden, muokattavuuden sekä monipuolisten prosessointimenetelmien vuoksi. (Pantarotoa ym. 2018).

2.4 Zirkoniumdioksidi

Zirkoniumdioksidi tai zirkonia (ZrO_2) pohjaiset keraamit ovat saaneet erityishuomiota erityisesti hammaslääketieteen saralla sen hyvien mekaanisesti ominaisuuksien, bioyhteensopivuuden, luonnollisen värin sekä antibakteeristen ominaisuuksiensa vuoksi. Zirkoniumdioksidin käyttöä on tutkittu ja kehitetty erityisesti ortopedisiin ja trauma leikkauksiin sekä hammaslääketieteessä hampaiden korjauksiin ja korvaamisiin. Näissä soveluskohteissa vaaditaan kuitenkin, että keraamien mekaanisia sekä tribologisia ominaisuuksia pystytään muokkaamaan ja parantamaan entisestään. (Ghaemi ym. 2017.)

Useissa tutkimuksissa on huomattu, että vaikka zirkoniumdioksidilla on materiaalina suhteellisen heikot antibakteeriset ominaisuudet, se tehostaa huomattavasti muiden materiaalien antibakteerisia ominaisuuksia sekä parantaa antibioottien tehoa (Jangra, Stalin, Dilbaghi, Kumar, Tawale, Singh, Pasricha 2012; Abdullah Hasan, Al-Shuwaikh 2016). Zirkoniumdioksidin todellista vaikutusmekanismia ei kuitenkaan tunneta vielä kovin tarkasti. Kaksi johtavaa teoriaa vaikutusmekanismista on kuitenkin käytössä: Ensimmäisen teorian mukaan zirkoniumpartikkelit kerääntyvät bakteerien pinnalle, heikentäen bakteerin solukalvon läpäisykykyä ja sitä kautta hidastaa bakteerin aineenvaihduntaa ja jakautumista. Toisen teorian mukaan zirkoniumpartikkelit häiritsevät bakteerien solukalvon muodostumista, joka kasvattaa solukalvon läpäisykykyä, jolloin mahdolliset muut aineet pääsevät vaikuttamaan ja kerääntymään bakteerien sisään. (Gowri, Gandhi, Sundararajan 2014.) Samoissa tutkimuksissa on huomattu, että kiderakenteen ja kiteiden muodon muuttuessa sen antibakteeriset ominaisuudet muuttuvat (Jangra ym. 2012; Abdullah Hasan ym. 2016). Myös partikkelien raekoon pienentyessä sen antibakteeriset ominaisuudet voimistuvat, mikä viittaa selkeästi ominaisuuksien lähteeksi partikkelien reaktiivista pinta-alaa (Gowri, Gandhi, Sundararajan 2014).

Zirkoniumdioksidista valmistetuilla nanopartikkeleilla, joiden koko on alle $50 \mu m$, on havaittu olevan huomattavat antibakteeriset ominaisuudet ainakin muutamaa bakteeria, kuten *E. Colia* ja *S. Aureusta* vastaan. Koska zirkoniumdioksidin antibakteeriset ominaisuudet ovat kuitenkin yleisesti ottaen melko heikot, siihen lisätään usein hopeaa tai kuparia. Zirkoniumdioksidiin lisättyjen aineiden pitoisuudet voivat kuitenkin olla huomattavasti pienempiä, kuin esimerkiksi mitä biolaseihin tai titaanidioksidiin lisätään, juurikin sen voimistavan vaikutuksen vuoksi. (Huang ym. 2013.)

Zirkoniumdioksidi on potentiaalisin materiaali ortopedisiin ja hammaslääketieteellisiin sovelluksiin sen erinomaisten mekaanisten ominaisuuksien ja bioyhteensopivuuden

vuoksi. Sen käyttäminen muiden biomateriaalien kanssa on kuitenkin haasteellista, koska materiaalina se on inerttiä. Inerttiydestä johtuen kudokset eivät juurikaan vuorovaikuta sen kanssa, jolloin se heikentää implantin bioaktiivisia ominaisuuksia. Tutkimuksissa on kuitenkin havaittu, että erittäin karhea ja huokoinen pinnoite, joka on valmistettu zirkoniumdioksidista, osoittaa jonkin asteista bioaktiivisuutta. (Quan.Ming ym. 2017.) Zirkoniumdioksidi on ominaisuuksiltaan melko samanlaista kuin titaanidioksidi, koska ne kuuluvat samaan ryhmään jaksollisessa järjestelmässä. Tästä syystä sitä käytetäänkin usein samankaltaisissa sovelluskohteissa kuin titaanidioksidia.

3. IMPLANTTIEN VAATIMUKSET

Tässä kappaleessa käsitellään implantteihin sekä niiden materiaaleihin ja valmistusmenetelmiin kohdistuvia vaatimuksia. Lisäksi kappaleessa annetaan katsaus, miten eri rakenteet vaikuttavat materiaalin ominaisuuksiin sekä miten niitä voidaan valmistaa.

3.1 Topografia

Lukuisten tutkimusten yhteydessä on selvinnyt, että materiaalin mikro – ja nanorakenteella on suuri merkitys eri bakteerien kykyyn kiinnittyä materiaalin pintaan. Ajatus pinnan topografian vaikutuksesta bakteerien kiinnittymiseen on lähtöisin havainnosta, jossa kaskaan (*Psaltoda claripennis*) siivissä havaittiin nanomittaluokan pylväskuvioita. Tarkempi tutkiminen osoitti, että siipien pinnan rakenne suojaa hyönteistä useilta eri bakteeritartunnoilta. (Orapiriyakul, Young, Damiati, Tsimbouri 2018.) Bakteerit suosivat karheita ja uurteisia pintoja kasvualustoiksi, koska ne lisäävät kosketuspinta-alaa ja parantavat bakteerin kiinnittymistä verrattuna tasaisiin pintoihin. Nanomittaluokan kuvioinnin teho perustuu siihen, että uurteet jäävät liian pieniksi bakteerille, jolloin kosketuspinta-ala todellisuudessa pienenee. Ideaalitulanteessa implantit olisivat sellaisia, että ne tukisivat kudoksen muodostumista, estäisivät haitallisten bakteerien kasvua, eivätkä ne sisältäisi soluille myrkyllisiä yhdisteitä. Yhdistelmä on kuitenkin todella haastava saavuttaa. Siksi onkin ensiarvoisen tärkeää ymmärtää, mitkä tekijät pinnan topografiassa vaikuttavat halutun kudoksen kasvuun ja mitkä estävät bakteerien kiinnittymistä. (Orapiriyakul, Young, Damiati, Tsimbouri 2018.)

Materiaalin pinnan ominaisuuksilla on suuri merkitys implantin toimintaan. Topografia ei luo pelkästään rakennetta ja toimi skaffoldina soluille ja kudokselle vaan se mahdollistaa solujen kiinnittymisen, lisääntymisen ja erilaistumisen suunniteltuun suuntaan. Useassa tutkimuksissa on todettu, että topografia saattaa olla tärkein ominaisuus, joka mahdollistaa implantin osseointegraation eli kyvyn kiinnittyä luukudokseen. Nopea osseointegraatio mahdollistaa implantin fyysisen kiinnittymisen kudokseen, joka mahdollistaa implantin toistuvan kuormittamisen ilman rajapinnan murtumista. Oikeanlainen topografia matkii luonnollisen kudoksen (luun) pintaa siten, että se edesauttaa kehon nesteiden ja sitä kautta hapen, ravinteiden ja solujen kulkeutumisen koko alalle. Lisäksi luonnollinen topografia muuttaa implantin osteokonduktiiviseksi, eli se kykenee tukemaan luukudoksen

muodostumista pinnallaan, ja mahdollistaa näin ollen solujen lisääntymisen koko rakenteen ympäri (Quan-ming, Hui-lin, Guangzhon, Zhong-tang 2017.)

3.2 Kemiallinen koostumus

Pinnan kemiallinen koostumus vaikuttaa bakteerien kiinnittymiseen ja kasvamiseen. Eri materiaalien pinnoissa olevat funktionaaliset ryhmät vaikuttavat bakteerien kiinnittymiseen. Nämä funktionaaliset ryhmät voivat aiheuttaa hydrofobisuutta tai -fiilisyyttä sekä muuttaa pinnan sähköisen varauksen siten, että bakteerien kyky kiinnittyä materiaalin pintaan heikkenee. Materiaalin pinnan kemiallinen koostumus saattaa muuttua ajan kanssa, joten tutkittaessa materiaalin pinnan vaikutusta bakteerien kasvuun täytyy myös tarkkailla pinnan koostumuksessa tapahtuvia muutoksia ja niiden vaikutusta. (Orapiriyakul ym. 2018.)

Monilla metalleilla ja keraameilla on havaittu olevan antibakteerisia ominaisuuksia luonnostaan. Esimerkiksi hopea hidastaa bakteerien kasvua eikä ole viitteitä siitä, että bakteerit kykenisivät kehittämään vastustuskykyä sille. Myös kupari ja sinkki ovat osoittaneet antibakteerisia ominaisuuksia aiheuttamalla hapettumista, proteiinien toimintahäiriöitä sekä aiheuttaen vahinkoa bakteerien solukalvoille. (Orapiriyakul ym. 2018.) Vaikka monien metallien ja keraamien on havaittu omaavan antibakteerisia ominaisuuksia, antibakteerisuuden lähteestä ei nykytietämyksen valossa ole tietoa kovinkaan monen materiaalin kohdalla (Gowri ym. 2014.)

Kemialliselta koostumukseltaan implanttien tulisi olla lähtökohtaisesti mahdollisimman homogeenisiä, jolloin niiden ominaisuuksien ja käyttäytymisen ennustaminen olisi mahdollisimman tarkkaa ja luotettavaa. Lisäksi implantteihin tai pinnoitteisiin ei saisi jäädä valmistusprosessista jäämiä, jotka voivat vaikuttaa tuotteen käyttäytymiseen tai aiheuttaa terveyshaittoja potilaalle.

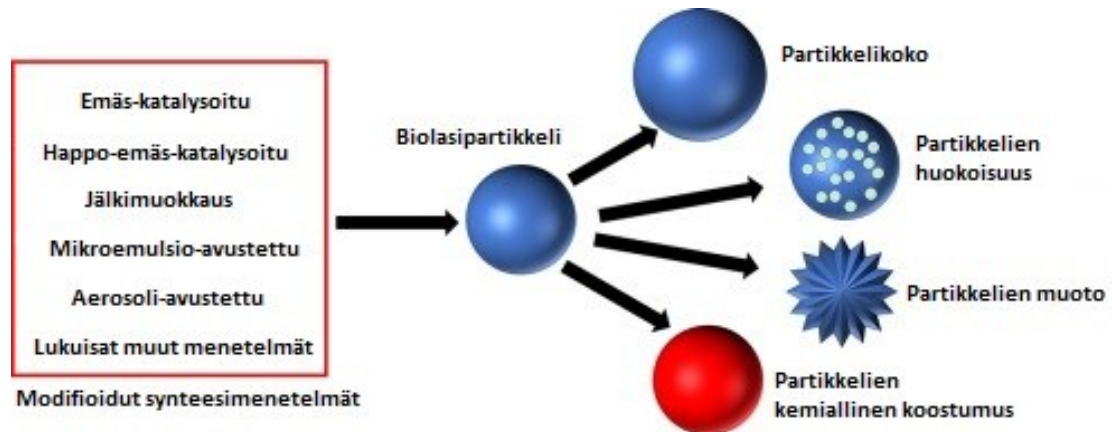
4. VALMISTUSMENETELMÄT

Nykyisin käytössä olevista menetelmistä lähes kaikkia voidaan käyttää jokaiselle tässä työssä käsiteltävien keraamisten materiaalien ja pinnoitteiden valmistamiseen, mutta riippuen halutuista loppuominaisuuksista, ne eivät välttämättä aina palvele tarkoituksen mukaisesti. Tässä kappaleessa käsitellään yleisimmät ja potentiaalisimmat valmistusmenetelmät jokaiselle materiaalille.

4.1 Käytössä olevat menetelmät

Koska biolasi on silikaattipohjainen, sen sisäiset sidokset rajoittavat sen lämpökäsittelyä, estäen kunnollisen sintrauksen sekä kuidun valmistamisen. Sen korkea kiteisyysaste voi heikentää tai jopa estää sen bioaktiivisia ominaisuuksia. Koska biolasin kiteisyysastetta ei pystytä juurikaan kontrolloimaan nykyisillä valmistusmenetelmillä, on kehitetty kokonaan uusi materiaalityyppi nimeltä lasikeraamit. Lasikeraameille tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että kontrolloimalla kidefaasia, kiteisyysastetta ja kiteiden kokoa, materiaalin bioaktiivisuutta pystytään parantamaan. Samalla niiden mekaanisia ominaisuuksia pystytään parantamaan sekä liukenemisnopeutta säätelemään. (Massera 2020.) Nykyisin käytössä olevista menetelmistä sooli-geeli-prosessi (sol-gel-processing) on yleisimmin käytetty valmistusmenetelmä biolasille, koska se mahdollistaa valmistettujen nanopartikkelien koon, huokoisuuden, fyysisen muodon ja kemiallisen koostumuksen tarkan määrittämisen. (Zheng, Boccaccini 2017.)

Sooli-geeli-prosessi on menetelmä, jolla voidaan valmistaa sekä lasi- että keraamimateriaaleja. Se voidaan jakaa karkeasti kolmeen osaan: hydrolyysi, polykondensaatio ja kuivaus. Hydrolyysivaiheessa reaktioon tarvittavat kemikaalit sekoitetaan keskenään, josta seuraa niiden hydrolyysi. Seuraavaksi sooli kehittyy vaiheittain siten, että siihen alkaa muodostumaan geelimäinen rakenne, joka sisältää sekä kiinteää että nestemäistä faasia. Viimeinen vaihe on kuivaus, jossa ylimääräinen liuotin poistetaan lämmittämällä liuosta. Sooli-geeli-menetelmää käytetään yleisesti, koska sen avulla valmistetun materiaalin puhtaus ja homogeenisyys on todella korkea. Lisäksi prosessi ei vaadi erityislaitteistoa ja se on kokonaisuudessa edullinen toteuttaa. (Fu 2018.) Sooli-geeli-prosessista on tehty lukuisia variaatioita (kuva 3), joista jokainen on kehitetty optimoimaan jokin haluttu ominaisuus (Zheng ym. 2017).



Kuva 3 Sooli-geeli-prosessin variaatioita sekä ominaisuuksia, joihin niillä voidaan vaikuttaa. Alkuperäinen kuva: Zheng, Boccaccini 2017

Titaanidioksidi on ollut lääketieteellisessä käytössä jo kauan ja sen valmistusmenetelmiä on kehitetty pitkään. Titaanidioksidista valmistettuja pinnoitteita ja implantteja voidaan nykyisin valmistaa hyvinkin monella eri menetelmällä. Jokaisella menetelmällä on omat vahvuutensa ja heikkoutensa, joten suositeltava valmistusmenetelmä riippuu lopullisesta käyttökohteesta. Yleisin menetelmä on magnetroni sputterointi (magnetron sputtering), mutta myös muita menetelmiä on runsaasti käytössä, kuten sooli-geeli, kemiallinen kaasufaasipinnoitus (chemical vapor deposition), pyörimispinnoitus (spin coating), anodointi sekä atomikerrospinnoitus (atomic layer deposition). (Hussin, Yahya, Zulkiflee 2018.) Sputterointia käytetään yleisimmin, koska sen avulla valmistettu pinnoite kiinnittyy erittäin hyvin lähes kaikkiin pintoihin, muodostunut pinnoite on lujuudeltaan erinomainen ja erittäin hydrofiilinen. Lisäksi menetelmällä voidaan kontrolloida titaanidioksidin kiderakennetta todella tarkasti. (Simionescu, Romanițan, Tutunaru, Ion, Buiu, Avram 2019.) Titaanidioksidista valmistettua pinnoitetta voidaan jatkokäsitellä laserin avulla siten, että pinnoitteeseen muodostuu nanomittaluokan huokosia. Tämä nostaa pinnoitteen reaktiivista pinta-alaa radikaalisti, mikä lisää sen antibakteerisia ominaisuuksia huomattavasti. (Pantaroto ym. 2018.)

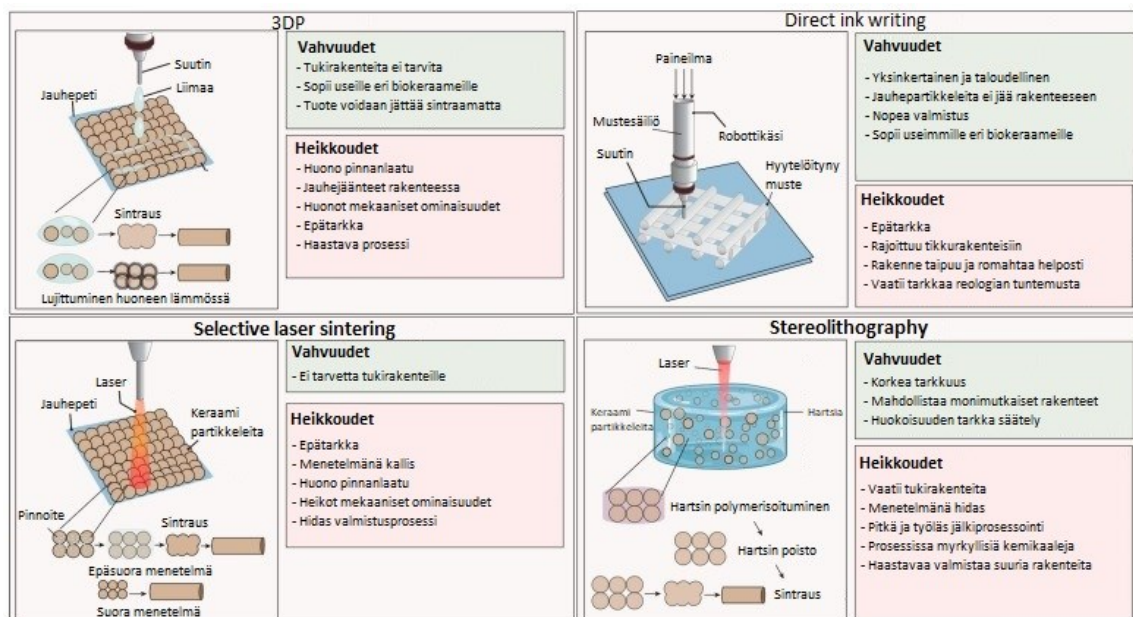
Zirkoniaa käytetään useimmiten pinnoitemateriaalina, kuten titaanidioksidiakin, ja niiden valmistamiseksi voidaan käyttää samoja menetelmiä. Zirkoniaa ei juuri koskaan käytetä puhtaana materiaalina, koska normaalilämpötilassa se esiintyy monokliinisessä kide muodossa, joka on suhteellisen pehmeä ja murtuma-altis muoto. Sen vuoksi siihen sekoitetaan usein muita metallioksideja, kuten yttrium-, magnesium- tai kalsiumoksidia,

jotka lukitsevat sen kiderakenteen mekaanisilta ominaisuuksiltaan parempaa, tetragonaaliseen tai kuutiolliseen, muotoon. (Tosiriwatanapong, Singhatanadgit 2018.) Eroavaisuutena titaanidioksidiin on, että zirkonia pinnoitteita valmistettaessa sooli-geeli-prosessi on yleisin, koska se mahdollistaa tasaisen partikkelien kokojakauman sekä lisäaineiden jakautumisen muodostuneessa pinnoitteessa (Ratnayake, De Silva, Kaupuge, Weerasekera, Senarath Yapa, Karunaratne, Amaratunga 2018).

Zirkoniasta valmistetut implantit valmistetaan usein sintraamalla, jolloin ne työstetään lopulliseen muotoon CAM-laitteistolla. Implantti voidaan työstää lopulliseen muotoonsa esisintratuista kappaleista (soft machining) ja sintrata loppuun työstämisen jälkeen tai työstää täysin sintrattua kappaletta (hard machining). Implantit voidaan myös valmistaa lietevalu (slip-cast) menetelmällä. (El-Ghany, Sherief 2016.) Lietevalu menetelmässä keraamipartikkelit ovat sekoitettuna liuokseen, joka kaadetaan suodattimella varustettuun muottiin. Liuoksen neste läpäisee suodattimen, mutta keraamipartikkelit jäävät siihen. Keraamipartikkelikerros kasvaa ajan kuluessa ja halutun vahvuuden saavutettua ylimääräinen liuos poistetaan ja suodatin kuivataan. Tällöin partikkelit muodostavat huokoisen, suunnitellun muotoisen keraamirakenteen. (Schilling 2001.)

4.2 Kehitteillä olevat menetelmät

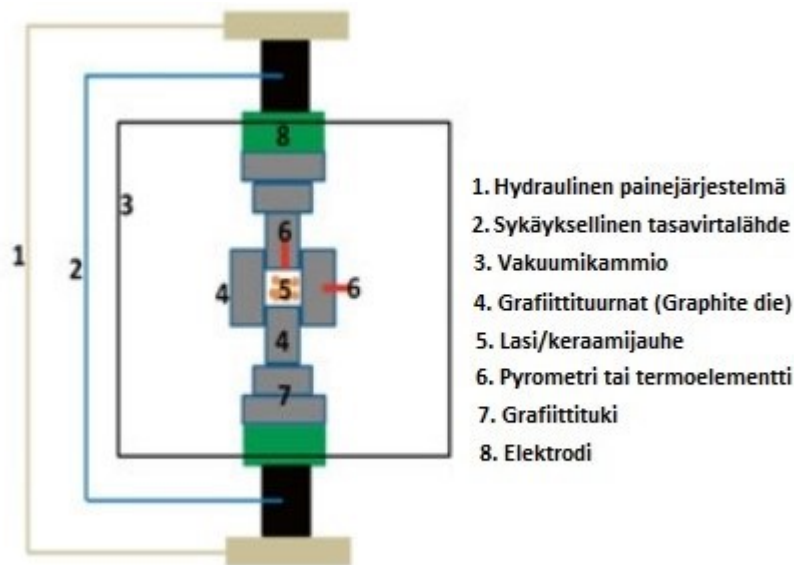
Keraamimateriaaleja on käytetty monipuolisesti erityisesti hammaslääketieteessä vahingoittuneiden tai puuttuneiden hampaiden korjaamiseen ja korvaamiseen. Keraameja on käytetty, koska ne ovat bioyhteensopivia, kemiallisesti stabiileja sekä niiden mekaaniset ominaisuudet ovat lähellä luonnollista hammasta. Niiden toiminnassa ja valmistusmenetelmissä on kuitenkin parantamisen varaa. Koska keraamit ovat luonnostaan hauraita, niiden valmistusprosessia täytyy valvoa ja kontrolloida todella tarkasti, jotta niiden mekaaniset ominaisuudet pysyisivät tasaisena koko materiaalin läpi. Niin sanottu lisäävä valmistusmenetelmä, eli 3D-tulostus ja sen eri sovellukset (kuva 4), ovat tällä hetkellä kehityksessä huimaa vauhtia ja tuo uusia mahdollisia valmistusvaihtoehtoja perinteisten poistavien valmistusmenetelmien rinnalle. 3D-tulostus mahdollistaa nykyistä monimutkaisempien kappaleiden valmistamisen ja se on materiaalikustannuksellisesti halvempi valmistusmuoto. (Galante, Figueiredo-Pina, Serro 2019).



Kuva 4 Havaintokuva yleisimmin käytetyistä tekniikoista 3D-tulostuksessa sekä niiden vahvuudet ja heikkoudet toisiinsa verrattuina. Alkuperäinen kuva: Lin, Sheikh, Romanazzo, Roohani 2019

Kipinä plasma sintraus (Spark Plasma Sintering, SPS) on konseptina kehitetty jo 1930-luvulla, mutta vasta viime vuosikymmenen teknologinen kehitys on mahdollistanut sen kehittämisen teolliseen mittakaavaan. (Akin & Goller 2015.) Teorian mukaan jauhepartikkelien väliin jääviin onkaloihin muodostuu tasavirran vaikutuksesta plasmaa, joka nostaa partikkelien pintalämpötilaa äkillisesti siten, että ne hitsautuvat toisiinsa.

SPS on matalajännitteisellä tasavirralla toimiva paineistettu sintrausmenetelmä. Peruslaitteisto on esitetty kuvassa 5. Laitteistoon sisältyy pystysuuntainen yksiakselinen paineistuslaite, vesijäähdytteinen vakuumikammio, sykäyksellinen tasavirtalähde, termopari tai pyrometri sekä laitteiston ohjaustietokone. Menetelmän peruseräiteena on, että sähkövirta johdetaan grafiittituurnaan, jolloin osa virrasta kulkeutuu tuurnien välissä olevan jauheen lävitse ja kuumentaa jauhepartikkelien kosketuspinnat hetkellisesti, sintraten ne yhteen. Ero perinteiseen sintraukseen on, että hiukkasten sintraamiseen vaadittu lämpö syntyy paikallisesti eikä sitä tuoda erillisillä lämmittimillä. (Fu 2018.)



Kuva 5. Havaintokuva SPS-laitteistoista. Alkuperäinen kuva: Fu 2018.

Menetelmän etuna on todella nopea ja lyhyt aikainen kuumennus, joka mahdollistaa matalan kuumennusasteen verrattuna perinteisiin sintraus menetelmiin (Akin & Goller 2015.) Tämä puolestaan mahdollistaa nopeasti kiteytyvien materiaalien, kuten biolasin, sintraamisen ilman huomattavaa kiteisyysasteen nousua. Menetelmä toisin sanoen mahdollistaa kiteisyysasteen kontrolloimisen materiaaleille, joilla se ei aikaisemmin ole ollut mahdollista. (Desogus, Cuccu, Montinaro, Orrù, Cao, Bellucci, Sola, Cannillo 2015.) Menetelmää käytetään jo jonkin verran teollisessa mittakaavassa, vaikka varmuutta teorian oikeellisuudesta, eli siitä, syntykö prosessissa todellisuudessa plasmaa partikkelien väleissä esiintyviin huokosiin, ei ole. Koko prosessi ja sen mekanismit ovat todella monimutkaisia, joten sen tutkiminen ja kehitys jatkuu edelleen, vaikka käytännön sovelluksia on jo käytössä. (Fu 2018.)

5. YHTEENVETO

5.1 Keraamit nykylääketieteessä

Proteesileikkauksien yhteydessä aiheutuvat infektiot luussa ja pehmyt kudoksissa aiheuttavat laajamittaisia vahinkoja potilaalle sekä huomattavia lisäkustannuksia terveydenhuollolle. Viime vuosina on kuitenkin kehitetty monia eri menetelmiä, joilla bakteerien kiinnittymistä ja biofilmin muodostumista pyritään estämään vaikuttamatta hoitovälineiden operatiivisiin ominaisuuksiin. (Orapiriyakyl ym. 2018)

Biolasi avasi väylän uuden sukupolven biomateriaaleille, jotka mahdollistavat uuden kudoksen kasvun antamalla oikeanlaisen vastikkeen soluviestinnässä. Sen lisäksi biolasilla on antibakteerisia ominaisuuksia, se pystyy vapauttamaan lääkkeitä ja ioneja kontrolloidusti sekä kiinnittymään sekä luu- että pehmyt kudokseen. Biolasilla on lukuisia hyviä ominaisuuksia, mutta sen prosessointi on nyky menetelmillä haasteellista eikä niillä pystytä optimoimaan kaikkia ominaisuuksia yhtäaikaaisesti (Massera 2020.)

Epäorgaanisilla nanopartikkeleilla, kuten titaani- ja zirkoniumdioksidi partikkeleilla on hyvin erikoisia, yksilöllisiä ominaisuuksia, kun niitä muokataan hallitusti nanokokoluokassa. Koska niitä on käytetty muualla teollisuudessa jo pitkään, niiden valmistus- ja muokkausprosesseja on kehitetty pitkälle ja siirtyminen mikrokokoluokasta nanokokoluokkaan on ollut luonnollinen jatkumo niiden kehityksessä. Koska niiden kokoa, koostumusta, muotoa ja rakennetta pystytään nykyään muokkaamaan nanokokoluokassa, niin niiden ominaisuuksien kirjo on kasvanut huomattavasti ja uusia ominaisuuksia havaitaan jatkuvasti. (Zengin, Sutthavas, van Riit 2020.)

Vaikka monet tutkimukset ovatkin osoittautuneet lupaaviksi in vitro testeissä, niin harva menetelmä on edennyt in vivo testeihin saatiikka kliniseen käyttöön (Orapiriyakyl ym. 2018). Tästä syystä tutkimuksia tarvitaan sekä määrällisesti että laadullisesti lisää, jotta niiden vertailuista saatava informaatio olisi vertailukelpoista sekä sitä kautta luotettavampaa.

5.2 Tulevaisuus

Nanomateriaalien yleistyessä ja partikkelien muotoon ja kokoon kohdistuvien kasvavien vaatimusten vuoksi kehitetään jatkuvasti sekä kemiallisia että fysikaalisia valmistusmenetelmiä vastaamaan näihin vaatimuksiin. Useita näitä vaatimuksia täyttäviä valmistusmenetelmiä on jo kehitetty, kuten sooli-geeli-menetelmä, saostaminen, pyrolyysi ja kaasufaasipinnoitus. Huoli ympäristöstä ja sen saastumisesta on kuitenkin viime vuosina kasvanut huomattavasti ja nykyisin käytössä ja kehitteillä olevista menetelmistä lähes kaikissa joudutaan käyttämään myrkyllisiä tai muuten haitallisia kemikaaleja tai valmistusprosessi itsessään tuottaa haitallisia sivutuotteita. Siksi tarve ympäristöystävällisille, kilpailukykyisille ja mahdollisimman luonnonmukaisille valmistusmenetelmille, jotka eivät vaatisi myrkyllisiä kemikaaleja, on suuri. Näiden vaatimusten täyttämiseksi on kehitteillä useita biologisia sovelluksia, joiden tarkoitus olisi korvata kemialliset valmistusprosessit. Biologisiksi synteeseiksi luokitellaan kaikki prosessit, joissa haluttu aine tuotetaan mikroorganismeilla, kasviuutteista tai -entsyymeistä erottamalla. Biologiset prosessit ovat lähtökohtaisesti ympäristöystävällisempiä sekä tuotetut tuotteet ovat turvallisempia käyttää lääketieteellisissä sovelluskohteissa. (Gowri ym. 2014)

Titaanidioksidin osalta tutkimuksen tulevat keskittymään todennäköisimmin energiavöiden (band gap) muokkaamiseen siten, että sen fotokatalyyttiset ominaisuudet tulisivat paremmin esiin parantaen sen antibakteerisia ominaisuuksia entuudestaan. Lisäksi tutkitaan, onko mahdollista saada pinnoitteen fotokatalyyttinen ominaisuus esiin näkyvän valon aallon pituudella. (Mishra ym. 2016). Mikäli energiavyön muokkaaminen onnistuu, se laajentaa titaanidioksidin käyttömahdollisuuksia UV-säteilyherkkien materiaalien pinnoitteena.

Yhteenvetona voidaan todeta, että lisätutkimuksia vaaditaan, jotta biokeraamien vaikutusmekanismit tunnettaisiin paremmin ja niiden käyttömahdollisuuksia voitaisiin laajentaa entisestään sekä soveltaa niitä entistä spesifisimpiin kohteisiin. Ensisijaisesti *in-vivo* tutkimuksia vaaditaan lisää, koska tietyn antibakteeriominaisuuden sekä bakteerien muodostamien biofilmien käyttäytymisestä tiedetään todella vähän. Lisäksi tutkimusten menetelmissä ja tutkittavissa materiaaleissa esiintyy laajaa vaihtelua, joka vaikeuttaa yksiselitteisen tuloksien vertailun. (Drago ym. 2018.) Lisäksi pH vaihtelun vaikutuksista ei ole tarkkaa tutkimustietoa eikä myöskään hopean todellisesta vaikutusmekanismista tai pitkäaikaisvaikutuksista ihmiskudoksiin (El-Batal, 2018). Vaikka biokeraamit ovat nyt jo osoittautuneet olevansa monipuolisia ja turvallisia materiaaleja, niiden vaikutusmekanismeissa on vielä runsaasti tutkittavaa.

LÄHTEET

Abdullah, R., Hasan, A., Al-Shuwaikh, A. (2016). Antibacterial activity of Zirconium Oxide ZrO₂ Nanoparticles against some pathogenic bacteria. *Al-Mustansiriyah Journal of Science*.

Akin, I., Goller, G. (2015). Processing Technologies for Bioceramic Based Composites. *10.1007/978-3-319-09230-0_14-2*.

Almaguer-Flores, A., Silva-Bermúdez, P., Rodil, E. (2020). 4 - Nanostructured bio-materials with antimicrobial activity for tissue engineering. s. 81-137.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102594-9.00004-8>

Bekmurzayeva, A., Duncanson, W.J., Azevedo, H.S., Kanayeva, D. (2018). Surface modification of stainless steel for biomedical applications: Revisiting a century-old material. *Materials Science and Engineering: C*. Vol. 93, s. 1073-1089.

<https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.08.049>

Bosco, R., van den Beucken, J., Leeuwenburgh, S., Jansen, John. (2012). Surface Engineering for Bone Implants: A Trend from Passive to Active Surfaces. *Coatings*. 2. s. 95-119. doi:10.3390/coatings2030095.

Desogus, L., Cuccu, A., Montinaro, S., Orrù, R., Cao, G., Bellucci, D., Sola, A., Cannillo, V. (2015). Classical Bioglass® and innovative CaO-rich bioglass powders processed by Spark Plasma Sintering: A comparative study. *Journal of the European Ceramic Society*. Vol. 35, s. 4277-4285

<https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2015.07.023>.

Drago L, Toscano M, Bottagisio M. (2018). Recent Evidence on Bioactive Glass Antimicrobial and Antibiofilm Activity: A Mini-Review. *Materials (Basel)*. doi:10.3390/ma11020326

El-Ghany, O., Sherief, A. (2016). Zirconia based ceramics, some clinical and biological aspects: Review. *Future Dental Journal*. Vol. 2. s. 55-64.

<https://doi.org/10.1016/j.fdj.2016.10.002>.

Fu, L. (2018). Spark plasma sintered ZrO₂-SiO₂ glass ceramics and Si₃N₄ bioceramics.

Galante, R., Figueiredo-Pina, C., Serro, A. (2019). Additive manufacturing of ceramics for dental applications: A review, *Dental Materials*, Vol. 35, s. 825-846.

<https://doi.org/10.1016/j.dental.2019.02.026>

Ghaemi, M.H., Reichert, S., Krupa, A., Sawczak, M., Zykova, A., Lobach, K., Sayenko, S., Svitlychnyi, Y. (2017). Zirconia ceramics with additions of Alumina for advanced tribological and biomedical applications. *Ceramics International*. Vol. 43, s. 9746-9752.

<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2017.04.150>

Gonçalves, I.M.R., Carvalho, O., Henriques, B., Silva, F.S., Teughels, W., Souza, J.C.M. (2019). Electrical potential approaches to inhibit biofilm adhesion on titanium implants. *Materials Letters*. Vol. 255

<https://doi.org/10.1016/j.matlet.2019.126577>

Gowri, S., Rajiv Gandhi, R., Sundrarajan, M., (2014). Structural, Optical, Antibacterial and Antifungal Properties of Zirconia Nanoparticles by Biobased Protocol. *Journal of Materials Science & Technology*. Vol.30, s. 782-790.

<https://doi.org/10.1016/j.jmst.2014.03.002>.

Guarino, V., Iafisco, M., Spriano, S. (2020). 1 - Introducing biomaterials for tissue repair and regeneration, Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Nanostructured Biomaterials for Regenerative Medicine, Woodhead Publishing, s. 1-7.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102594-9.00001-2>.

Hasmaliza, M., Foo H.S., Mohd K. (2016). Anatase as Antibacterial Material in Ceramic Tiles. *Procedia Chemistry*. s. 828-834.

<https://doi.org/10.1016/j.proche.2016.03.109>

Hench, L.L. (2006). The Story of Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. Vol. 17, s. 967–978

<https://doi.org/10.1007/s10856-006-0432-z>

Hu, S., Chang, J., Liu, M., Ning, C. (2009). Study on antibacterial effect of 45S5 Bioglass®. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. Vol. 20. s. 281-286.

<https://doi.org/10.1007/s10856-008-3564-5>

Hu, S., Ning, C., Zhou, Y. Chen, L. Lin, K., Chang, J. (2011). Antibacterial activity of silicate bioceramics. *Journal of Wuhan University of Technology-Mater. Sci. Ed.* Vol. 26, s. 226-230.

<https://doi.org/10.1007/s11595-011-0202-8>

Huang H., Chang Y., Weng J., Chen Y., Lai C., Shieh T. (2013). Anti-bacterial performance of Zirconia coatings on Titanium implants. *Thin Solid Films*. Vol. 528, s. 151-156.

<https://doi.org/10.1016/j.tsf.2012.07.143>

Hussin, R., Yahya, H., Zulkiflee, N. (2018). Deposition of TiO₂/ZnO Thin Films using Spin-Coating Method. *International Journal of Current Research in Science, Engineering & Technology*. Vol. 1. s. 226. doi:10.30967/ijcrset.1.S1.2018.226-232

Karasu, B., Yanar, A., Koçak, A., Kisacik, O. (2017). Bioactive Glasses. *El-Cezeri Journal of Science and Engineering (EJCSE)*. s.436–471.

Lin, K., Sheikh, R., Romanazzo, S., Roohani, I. (2019). 3D Printing of Bioceramic Scaffolds-Barriers to the Clinical Translation: From Promise to Reality, and Future Perspectives. *Materials (Basel)*, 12(17), 2660. doi:10.3390/ma12172660

Massera, J. (2020). 10 - Bioactive glass-ceramics: From macro to nano. Editor(s): Vincenzo Guarino, Michele Iafisco, Silvia Spriano. In Woodhead Publishing Series in Biomaterials. *Nanostructured Biomaterials for Regenerative Medicine*. s. 275-292.

<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102594-9.00010-3>

Mishra, A., Rocherullé, J., & Massera, J. (2016). Ag-doped phosphate bioactive glasses: thermal, structural and in vitro dissolution properties. *Biomedical Glasses*. s. 38-48.

<https://doi.org/10.1515/bglass-2016-0005>

Zheng, K., Boccaccini, A. (2017). Sol-gel processing of bioactive glass nanoparticles: A review, *Advances in Colloid and Interface Science*. Vol. 249, s. 363-373.
<https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.03.008>.

Oliver, J-N., Su, Y., Lu, X., Kuo, P-H., Du, J. Zhu, D. (2019). Bioactive glass coatings on metallic implants for biomedical applications, *Bioactive Materials*. Vol. 4, s. 261-270.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.09.002>

Orapiriyakul, W., Young, P. S., Damiati, L., & Tsimbouri, P. M. (2018). Antibacterial surface modification of titanium implants in orthopaedics. *Journal of tissue engineering*. doi:10.1177/2041731418789838
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6071164/>

Page, K., Palgrave, R.G., Parkin, I.P., Wilson, M., Savinc, S.L.P., Chadwick, A.V. (2007) Titania and silver–titania composite films on glass—potent antimicrobial coatings. *Journal of Materials Chemistry*. s. 95-104. doi:10.1039/B611740F

Palomo, J.M. (2019). Nanobiohybrids: a new concept for metal nanoparticles synthesis. *Chemical Communications*. s. 9583-9589. doi:10.1039/C9CC04944D

Pantaroto, H., Ricomini-Filho, A., Bertoloni, M., Dias da Silva, J., Neto, N., Sukotjo, C., Rangel, R., Barão, V. (2018). Antibacterial photocatalytic activity of different crystalline TiO₂ phases in oral multispecies biofilm. *Dental Materials*. Vol. 34, s. e182-e195
<https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.03.011>

Pleskova, S.N., Golubeva, I.S., Verevkin, Y.K. (2016). Bactericidal activity of titanium dioxide ultraviolet-induced films. *Materials Science and Engineering C*, s. 807-817. DOI: 10.1016/j.msec.2015.10.021

Quan-ming Z., Hui-lin Y., Guangzhong L., Zhong-tang L. (2017). Structure and properties of a bioactive coating on zirconium produced by microarc oxidation, *Materials Technology*, 32:3, 191-195, DOI: 10.1080/10667857.2016.1202547

Ratnayake, S.P., De Silva, N., Kaupuge, T.K., Weerasekera, T.S., Senarath Yapa, M.D., Karunaratne, V., Amaratunga, G.A.J. (2018). Oxidation protection of carbon fiber by sol-gel derived boron doped yttria stabilized zirconia coatings. *Materials Science and Engineering: B*. Vol. 229. s. 59-64.
<https://doi.org/10.1016/j.mseb.2017.12.011>.

Schilling, C.H. (2001). Colloid Casting. Editor(s): K.H. Jürgen Buschow, Robert W. Cahn, Merton C. Flemings, Bernhard Ilshner, Edward J. Kramer, Subhash Mahajan, Patrick Veyssi re. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. s. 1314-1319.
<https://doi.org/10.1016/B0-08-043152-6/00248-5>.

Sharrer, T. (2012). Self Cleaning Titanium Dioxide Coating. *Medical Automation Health care for the future*. Luettu: 15.12.2019
<http://www.medicalautomation.org/2012/10/self-cleaning-titanium-dioxide-coating/>

Simionescu, O.-G., Romani an, C., Tutunaru, O., Ion, V., Buiu, O., Avram, A. (2019). RF Magnetron Sputtering Deposition of TiO₂ Thin Films in a Small Continuous Oxygen Flow Rate. *Coatings* 9(7). s.442. doi:10.3390/coatings9070442

Skocaj, M., Filipic, M., Petkovic, J., Novak, S. (2011). Titanium dioxide in our everyday life; is it safe?. *Radiology and oncology*, 45(4), 227–247. doi:10.2478/v10019-011-0037-0

Thomas Industry Update. (N.D.) Medical Ceramics. Luettu 26.11.2019.
<https://www.thomasnet.com/articles/custom-manufacturing-fabricating/medical-ceramics>

Tieteen termipankki 26.11.2019: Biotekniikka:biomateriaali.
(Tarkka osoite: <https://tieteentermipankki.fi/wiki/Biotekniikka:biomateriaali>.)

Tosiriwatanapong, T., Singhatanadgit, W. (2018). Zirconia-Based Biomaterials for Hard Tissue Reconstruction. *Bone and Tissue Regeneration Insights*. Volume 9.
<https://doi.org/10.1177/1179061X18767886>

Zengin, A., Sutthavas, P., van Riit, S. (2020). 11 - Inorganic nanoparticle-based biomaterials for regenerative medicine. Editor(s): Vincenzo Guarino, Michele Iafisco, Silvia Spriano, In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Nanostructured Biomaterials for Regenerative Medicine. s. 293-312