

تأثیر نانو لوله‌های ایجاد شده بر سطح آلیاژ حافظه‌دار نیکل - تیتانیم (نایتینول) بر خواص بیولوژیکی آن در ایمپلنت‌های ارتوپدی: مقاله مروری

چکیده

پس‌زمینه: افزایش جمعیت سالمند تقاضای روزافزون ایمپلنت‌های ارتوپدی را به همراه داشته است. با پیدایش آلیاژهای حافظه‌دار نیکل - تیتانیم که با نام تجاری نایتینول شناخته شده است، این مواد به دلیل برخورداری از خواص مکانیکی و بیولوژیکی از جمله حافظه شکلی، سوپرالاستیسیته، عمر خستگی بالا و زیست‌سازگاری عالی، به طور گسترده توجه پژوهشگران را به منظور استفاده در صنایع پزشکی از قبیل سیم‌های ارتودنسی، سیستم‌های رهایش دارو، استنت‌های قلبی و عروقی و ایمپلنت‌های ارتوپدی به خود جلب کرده است، اما در برخی موارد ممکن است ویژگی‌های سطحی مانند مقاومت به خوردگی و ویژگی‌های بیولوژیکی، برای کاربردهای بالینی کافی نباشد. عفونت ناشی از وجود ایمپلنت‌ها در بدن، یکی از موارد شایع شکایت بیماران است. از آنجا که باکتری‌ها در ناکار کردن سهم بسزایی دارند لذا ایجاد خاصیت آنتی باکتریال مورد توجه قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: نانو لوله‌های ایجاد شده بر سطح نایتینول از طریق آندایز کردن می‌تواند یکی از راه‌حل‌های مفید برای ایجاد خاصیت آنتی‌باکتریالی باشد. همچنین توانمندی این ساختارها، برای حمل داروهایی از قبیل داروهای آنتی‌بیوتیک، می‌تواند مشکلات ناشی از کاشت ایمپلنت‌های ارتوپدی در بدن را به حداقل برساند.

نتایج: به منظور افزایش توانایی آنتی باکتریالی طولانی‌مدت ایمپلنت‌های ارتوپدی، محققان با استفاده از روش‌های اصلاح سطح مناسب، به بهبود خواص فیزیکی و شیمیایی سطح نایتینول پرداخته‌اند.

نتیجه‌گیری: در این گزارش، مروری بر تحقیقات انجام شده به منظور اصلاح سطح نایتینول به روش آندایز کردن و ایجاد نانولوله‌ها بر سطح آن و بارگذاری دارو انجام شده و تأثیر پارامترهای مختلف بر مورفولوژی، رهایش یون نیکل، رفتارهای خوردگی، بیولوژیکی و رهایش دارویی آن به منظور کاربرد در ایمپلنت‌های ارتوپدی آورده شده است.

واژه‌های کلیدی: آلیاژهای حافظه‌دار، نایتینول، کاشت پروتز، نانولوله، رهایش دارو

دریافت مقاله: ۲ ماه قبل از چاپ؛ پذیرش مقاله: ۱ ماه قبل از چاپ

بمنفشه جعفرقلی زاده،^۱ دکتر ناهیدحسن زاده نعمتی

مقدمه

استخوان طبیعی نوعی بافت پیوندی سخت و متراکم است که دارای خواص مکانیکی عالی است. این بافت از بدن انسان پشتیبانی می‌کند، حرکت را تسهیل می‌کند، از اندام‌های داخلی محافظت می‌کند، سلول‌های خونی و مواد معدنی را برای متابولیسم بدن تولید، ذخیره و آزاد می‌کند. استخوان از نظر ترکیب^۱ یک کامپوزیت پلیمر - سرامیک است. مکانیک عالی استخوان از ساختار سلسله مراتبی نانو، میکرو و ماکرو تشکیل و مرتب شده است. به طور معمول استخوان پتانسیل ذاتی به منظور خود ترمیمی آسیب در اندازه غیربحرانی زیر ۶ میلی‌متر را دارا است ولی خودترمیمی چالش بزرگی در رفع نقصان‌های بزرگ استخوان (به دلیل تروما، برداشتن تومور، عفونت و یا بیماری‌های ژنتیکی) است.

درمان‌های معمول برای رفع نقصان استخوان، استفاده از پیوند اتوگرفت، آلوگرفت و زونوگرفت است. پیوند اتوگرفت مشکلاتی از جمله کمبود و ایجاد عوارض در محل اهدا و آلوگرفت خطر انتقال بیماری و عدم پاسخ مناسب سیستم ایمنی را به همراه دارند^(۱). استخوان‌های آسیب دیده قابلیت جایگزینی با استخوان‌های زونوگرفت سلول‌زدایی شده را به عنوان داربست طبیعی برای بازسازی بافت استخوان دارد^(۲). هزینه‌های قابل توجه مراقبت‌های بهداشتی مورد نیاز برای مدیریت این مشکل، با طولانی شدن زمان بهبودی روش‌های درمانی فعلی، روز به روز بیشتر می‌شود^(۳). هدف اصلی مهندسی بافت استخوان ساخت بیومواد زیست سازگار^۲ با توانایی هدایت^۳ و القای^۴ استخوان برای بازسازی

۱. کاندیدای دکتری، ۲. استادیار،
۱، ۲. گروه مهندسی پزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

نویسنده مسئول:

ناهید حسن زاده نعمتی

Nahid_hasanzadeh@
yahoo.com

1. Composition.
2. Biocompatible.
3. Osteoconductive.
4. Osteoinductive.

بافت است^(۵). زیست سازگاری نشان دهنده توانایی ایمپلنت برای انجام پاسخ مناسب میزبان، بدون عوارض جانبی مانند سمیت سلولی، جهش‌زایی، سرطان‌زایی، ایمنی‌زایی و سمیت ژنی است^(۶). هدایت استخوانی توانایی بیومواد را در چسبندگی سلولی، تکثیر و تشکیل ماتریکس خارج سلولی استخوان^۵ توسط سلول‌های سازنده استخوان^۶ منعکس می‌کند و از رشد استخوان پیش‌تیبانی می‌کند. استخوان‌سازی خوب نشان‌دهنده پتانسیل ایمپلنت برای ایجاد یک اتصال مستقیم با بافت استخوانی میزبان و بدون تشکیل یک لایه بافت فیبری نامطلوب است. از ویژگی‌های دیگر بیومواد برای کاربردهای بالینی، تحریک به استخوان‌سازی آنهاست که به معنای توانایی مواد در القای تمایز استخوانی^۷ سلول‌های بنیادی مزانشیمی^۸ به سمت سلول‌های سازنده استخوان (استئوبلاست‌ها) است^(۹،۱۰).

تولید بیومواد کاملاً زیست‌سازگار با خواص فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی مناسب، چالش بزرگی را برای محققان ایجاد کرده است. ویژگی‌های مکانیکی می‌تواند به طور قابل توجهی در استخوان‌سازی بین ایمپلنت‌ها و بافت‌های اطراف و همچنین رفتارهای سلولی تأثیر بگذارد. از آنجا که استخوان طبیعی دارای خواص بیومکانیکی با مدول یانگ در محدوده ۱۵ تا ۳۵ GPa^۹ است، ایمپلنت‌های ایده‌آل باید از استحکام، سختی و رفتار مکانیکی استخوان تقلید کنند و مدول یانگشان نزدیک به مدول استخوان باشد تا از اثرات سپر تنشی^{۱۰} پس از عمل جراحی که باعث تحلیل استخوان و شکست ایمپلنت می‌شود جلوگیری به عمل آید. بیومواد استفاده شده در مهندسی بافت استخوان معمولاً به مواد پلیمری، سرامیکی، فلزی و کامپوزیتی دسته‌بندی می‌شوند^(۱۱،۱۲).

بیوموادهای فلزی متداولی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند شامل تیتانیوم (Ti) و آلیاژهای آن، فولاد ضدزنگ، کبالت (Co) و آلیاژهای آن، منیزیم (Mg) و آلیاژهای آن، آلیاژ نیکل - تیتانیوم (نایتینول)^{۱۱} و تانتالوم (Ta) هستند که به دلیل مقاومت به خوردگی، عمر خستگی زیاد، استحکام کششی و دوام بالا، معمولاً به عنوان ایمپلنت‌های استخوانی استفاده می‌شوند^(۱۲). اما این مواد دارای برخی محدودیت‌ها هستند که شامل آزادسازی احتمالی یون‌های فلزی سمی و بقایای سایش در اثر اصطکاک به دلیل استفاده طولانی‌مدت می‌شود و واکنش‌های حاد یا مزمن پس از ایمپلنت‌گذاری را ایجاد می‌کنند. روند فعلی تحقیقات در مهندسی بیومواد بر روی تغییرات سطح برای بهبود رفتار بیولوژیکی و بیومکانیکی ایمپلنت‌های استخوان متمرکز است. تغییرات سطحی و پوشش‌های بیومواد، قابلیت هدایت و القای استخوان را بهبود می‌بخشند. پوشش‌های آلی، غیرآلی و کامپوزیت نمونه‌ای از آنهاست^(۱۳،۱۴). لازم به ذکر است که با اصلاحات فیزیکی یا شیمیایی

آلیاژ حافظه دار نیکل - تیتانیوم

از انواع مهم آلیاژهای حافظه‌دار می‌توان به «نیکل - تیتانیوم» (Ni-Ti)، «مس - روی - آلومینیوم» و «مس - آلومینیوم - نیکل» اشاره کرد. معروف‌ترین و پرکاربردترین آلیاژ حافظه‌دار، آلیاژ نیکل-تیتانیوم است که با نام تجاری نایتینول^{۱۴} شناخته شده است. این ماده به دلیل مقاومت به خوردگی، سایش خوب، خواص مکانیکی عالی و زیست‌سازگاری مناسب مورد توجه قرار گرفته‌است^(۱۵،۱۶). نتایج تجربی محققان ایرانی نشان داده است که تولیدات داخلی نایتینول از لحاظ زیست‌سازگاری با نمونه‌های خارجی رفتار مشابهی داشته‌اند^(۱۷). رفتار «تنش-کرنش»

5. Extracellular matrix.
6. Osteoblast.
7. Bone differentiation.
8. Mesenchymal stem cells.
9. Giga Pascal.
10. Shielding stress.
11. NiTi (Nitinol).

12. Micro porosity.

13. Bioactivity.

14. Nitinol.

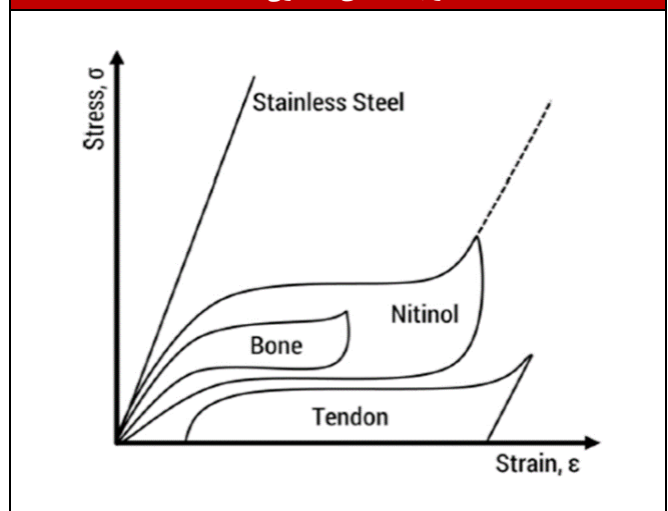
انجام شود که علاوه بر تغییر شیمی سطح، بر توپوگرافی، مورفولوژی، ترشوندگی، خواص مکانیکی و بهبود زیست‌سازگاری سطح نیز اثر دارند. کنترل دقیق زبری سطح می‌تواند در به حداقل رساندن تشکیل بیوفیلمی که وجود آن ممکن است منجر به عفونت شود، کمک کند. به عنوان مثال، با روش اصلاح سطح به روش شیمیایی و افزایش زبری در فصل مشترک کامپوزیت هوشمند سیلیکون- نایتینول، می‌توان از آن برای استفاده در ماهیچه‌های مصنوعی بهره‌برداری کرد. پوشش لایه‌های نازک روی سطح نایتینول می‌تواند به بهبود زیست‌سازگاری آن کمک کند. زیست‌سازگاری نایتینول نیز به روش تولید مرتبط است^(۲۹، ۳۸). آزمایش‌ها روی آلیاژهای ساخته‌شده نشان داد که آلیاژهای تولیدشده به روش متالوژی پودر مقاومت بیشتری در برابر خوردگی حفره‌ای دارند^(۳۰). اهمیت نسبت نیکل به تیتانیوم برای تولید نایتینول مهم است، زیرا تأثیر زیادی بر رفتار سوپر الاستیسیته و حافظه‌شکلی می‌گذارد. مطالعات نشان داده است که نایتینول غنی از نیکل از خاصیت سوپر الاستیسیته برخوردار است و وقتی نسبت نیکل به تیتانیوم به ۶۰٪ نزدیک می‌شود آلیاژ اثر حافظه‌شکلی کمتری دارد؛ اما توانایی آن در عملیات حرارتی افزایش می‌یابد. برای ایمپلنت‌های پزشکی ASTM F2063 نایتینول نیاز به ۵۴/۵ تا ۵۷ درصد وزنی نیکل با بالانس تیتانیوم دارد^(۳۱). مطالعات تجربی توسط محققان در مورد توانایی چسبیدن باکتری به سطوح بیومواد و زبری سطح زیر ۳۰ نانومتر نشان داد که توپوگرافی سطح برای به حداقل رساندن عفونت‌های مربوط به ایمپلنت مهم است زیرا چسبندگی باکتری‌ها روی مواد بیولوژیکی در مواد درشت بیشتر است. به همین ترتیب تنظیم لایه اکسید TiO₂ که روی سطوح نایتینول تشکیل می‌شود استخوان‌سازی را بهبود می‌بخشد و مقاومت به خوردگی را افزایش می‌دهد^(۳۲).

آندایزینگ

آندایزینگ یکی از روش‌های اصلاح سطح ایمپلنت‌های فلزی است که علاوه بر ساده بودن، از لحاظ اقتصادی نیز مقرون به صرفه است. این فناوری به عنوان اکسیداسیون فلزات (تیتانیوم، روی، منیزیم و...) از طریق یک روش الکتروشیمیایی تعریف می‌شود که اجازه می‌دهد فیلم‌های اکسید با مورفولوژی متفاوت در مقیاس نانو، بر سطح فلزات و آلیاژهای آنها ایجاد کند. بعلاوه، از آنجا که آندایزینگ یک فرآیند الکتروشیمیایی است، همه عناصر موجود در آلیاژها می‌توانند با کمک میدان الکتریکی اکسید شوند و لایه‌های زیر اکسید نشده مانند لایه‌های غنی از نیکل در Ni-Ti را می‌توان پس از اکسیداسیون حرارتی حذف کرد. کنترل پارامترهایی همچون ولتاژ، مدت زمان آندایزینگ و فرمولاسیون و pH الکترولیت در محدوده pH اسیدی (کمتر از ۵) با کنترل ابعاد نانولوله‌ها^{۲۵}، امکان ایجاد توپوگرافی^{۲۶} مطلوب بر روی

نایتینول طبق شکل ۱ شباهت زیادی به استخوان و تاندون دارد. به همین دلیل، استفاده از آن در ایمپلنت‌های ارتوپدی، به منظور ترمیم استخوان مورد توجه واقع شده است و مدول پایین آن برای جلوگیری از سپر تنش مفید است^(۲۴، ۲۳). از خاصیت حافظه‌داری نایتینول می‌توان به شکل‌های مختلف از جمله به فرم سیم^{۱۵} و یا به فرم نوار^{۱۶} (۲۶) در کارهای پزشکی استفاده کرد. نایتینول علاوه بر مصارف ارتوپدی در بافت نرم هم مورد توجه قرار گرفته است. این رفتار حافظه‌داری نایتینول می‌تواند در ساختارهای کامپوزیتی مورد استفاده در پزشکی از جمله ساختارهای کامپوزیتی هوشمند (NiTi/Silicone) برای عضله مصنوعی مورد استفاده قرار گیرد^(۲۳، ۲۴).

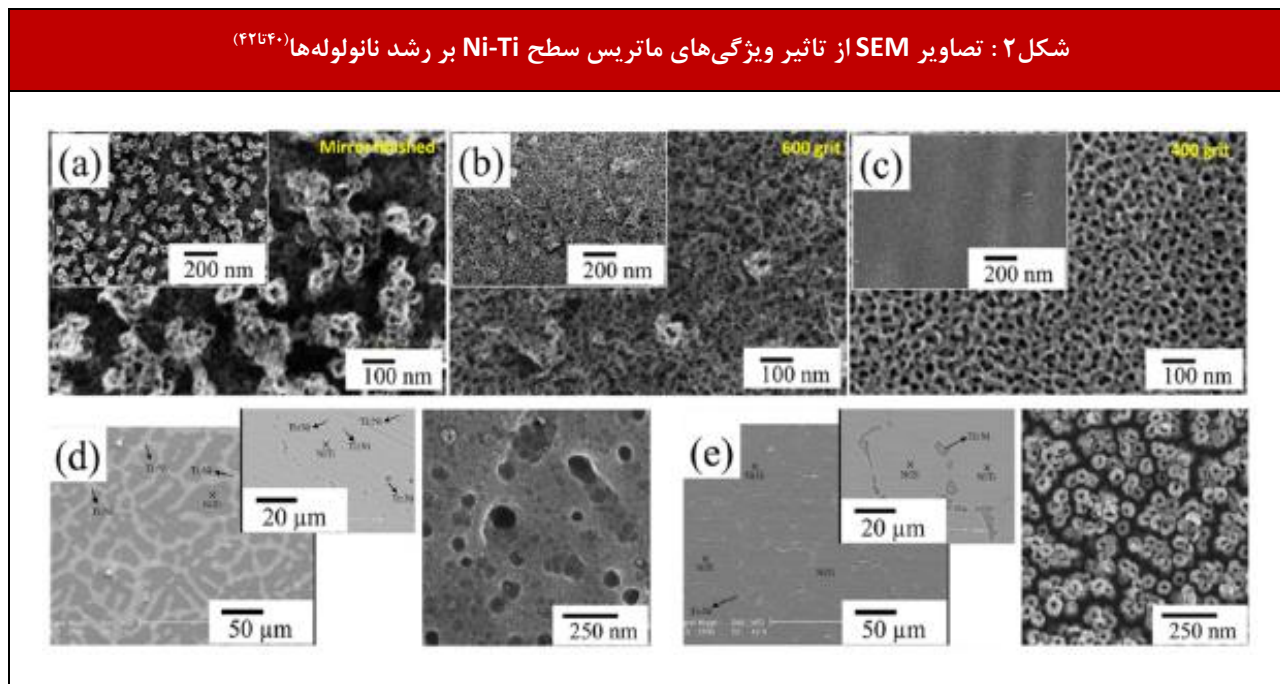
شکل ۱: نمودار تنش- کرنش نایتینول، فولاد ضد زنگ، استخوان و بافت‌های تاندون^(۲۳)



از نظر زیست‌سازگاری نایتینول در مقایسه با ماده کنترل مرجع بالینی مثل فولاد زنگ نزن (AISI 316 LVM)، هیچ سمیتی به عنوان مثال سمیت عصبی، سمیت ژنی یا آلرژیک نشان نداده است ولی با توجه به مقدار قابل توجهی از نیکل در نایتینول، نگرانی در مورد آزادسازی یون‌های نیکل با استفاده طولانی‌مدت در بدن هنوز وجود دارد و باید مراقبت شود تا تهدیدهای مربوط به کاربرد پزشکی نایتینول به خصوص در مورد خوردگی و زیست‌سازگاری به حداقل برسد^(۳۷). برای تحقق این امر از روش‌های اصلاح سطح استفاده شده است. استراتژی‌های مختلف اصلاح سطح ممکن است با استفاده از اصلاح سطح شیمیایی، رسوب الکتروفوریتیک^{۱۷}، تکنیک سل-ژل^{۱۸}، رسوب فیزیکی بخار^{۱۹}، لیزر^{۲۰}، پلاسما اسپری^{۲۱}، روش هیدروترمال^{۲۲}، اسپاترینگ^{۲۳} و آندایزینگ^{۲۴}

15. Wire.
16. Strip.
17. Electrophoretic diposition.
18. Sol-Gel.
19. Physical vapor deposition.
20. Laser.
21. Plasma Spray.
22. Hydrothermal.
23. Spattering.

24. Anodizing.
25. Nanotube.
26. Topography.

شکل ۲: تصاویر SEM از تاثیر ویژگی‌های ماتریس سطح Ni-Ti بر رشد نانولوله‌ها^(۴۲،۴۰)

تأثیر عملیات حرارتی بر میکروساختار نانولوله‌های Ni-Ti-O

عملیات حرارتی معمولاً برای تبلور نانولوله‌های Ni-Ti-O آمورف^{۲۹} انجام می‌شود تا اثر زیست‌فعالی بهتری داشته باشد. وقتی که دما کمتر از ۶۰۰ درجه سانتیگراد است، مورفولوژی سطح و مقطع عرضی نانولوله‌ها حفظ می‌شود. درجه حرارت بالاتر منجر به فروپاشی ساختاری نانولوله‌ها می‌شود. با افزایش دما، دیواره‌های نانولوله‌ها ناهموار می‌شود و پس از عملیات حرارتی در دمای ۶۰۰ درجه سانتیگراد (NT-600) ترک‌های ریز مشاهده می‌شود. وقتی که دما کمتر از ۴۰۰ درجه سانتیگراد باشد نشان دهنده میکرو ساختار آمورف است. عملیات حرارتی در دمای ۶۰۰ درجه سانتیگراد ساختار آمورف را به TiO₂ آنا تاژ تبدیل می‌کند^(۴۵،۴۳).

رفتار خوردگی و رهایش یون نیکل از نانولوله‌های Ni-Ti-O

اگرچه نیکل یک عنصر ضروری است و بر عملکردهای سلولی از جمله متابولیسم انرژی، سنتز پروتئین، سیکل سلولی، انتقال گلوکز و ترمیم DNA اثر بخش است، اما مصرف بیش از حد آن آلرژی‌زا، سمی و حتی سرطان‌زاست. رفتار خوردگی نایتینول به عنوان ماده قابل ایمپلنت به‌خصوص در تماس با مایعات بدن بسیار مهم است^(۳۲). نایتینول از نظر بالینی پذیرفته شده است زیرا سطح آن با یک فیلم اکسید متراکم و محافظ با حلالیت ضعیف در تماس با مایعات بدن پوشانده شده است. با این حال فیلم اکسید کاملاً نازک است (۴ نانومتر) و دارای توانایی ضعیف خودترمیمی پس از آسیب دیدن است که احتمالاً به دلیل تجمع

سطوح بیوماده را فراهم می‌کند. نانولوله‌ها نمی‌توانند به طور آندیک در سطح نایتینول به صورت سطوح اکسیدی رشد کنند اما می‌توانند روی آلیاژ تیمار شده تولید شوند. همانطور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود ساختار متخلخل غیر یکنواخت و ساختار یکنواخت زمانی که سطح به ترتیب بصورت آینه‌ای و با سمباده مش ۶۰۰ و مش ۴۰۰ پولیش شده باشد می‌تواند تولید شود^(۳۲).

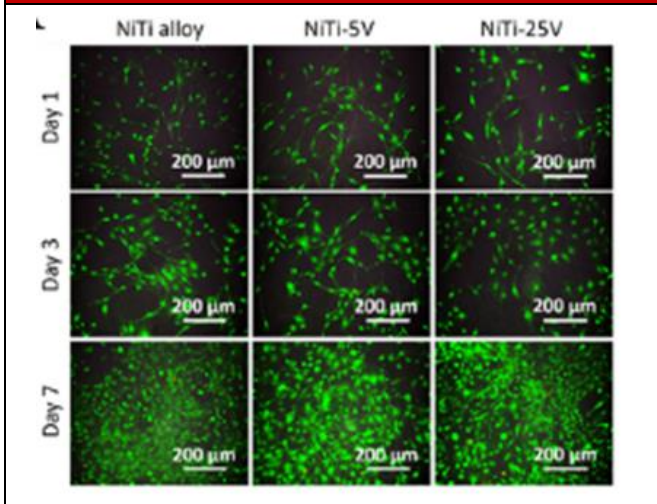
نانولوله‌ها به دلیل توپوگرافی منحصر به فرد آنها با ظرفیت استوانه‌ای توخالی و مساحت سطح بالا برای بارگذاری دارو، یک انتخاب مناسب برای افزایش چسبندگی، تکثیر و تمایز استخوانی می‌شوند. بررسی‌های برون‌تنی^{۲۷} و درون‌تنی^{۲۸} نشان‌دهنده تأثیر گسترده رهایش دارو در تسریع و تقویت استخوان‌سازی است^(۳۳). رشد آندی نانولوله‌های (Ni-Ti-O) بر نایتینول، اولین بار در سال ۲۰۱۰ گزارش شده است. به دلیل وجود غلظت زیاد نیکل در آلیاژ، این ماده نسبت به ترکیب الکترولیت حساس است^(۳۴). پارامترهای دیگری از جمله ولتاژ، زمان و دمای آندایزینگ بر رشد نانولوله‌ها بر سطح نایتینول مؤثر هستند^(۳۷-۳۵). گزارش شده است که قطر و طول نانولوله‌ها با افزایش ولتاژ افزایش می‌یابد، اما یک ولتاژ بزرگتر هر دو را کاهش می‌دهد. همچنین با افزایش دمای آندایزینگ قطر نانولوله‌ها تغییر چشمگیری نمی‌کند، اما طول به صورت یکنواخت کاهش می‌یابد؛ زیرا انحلال شیمیایی اکسیدهای مخلوط نسبت به رشد آندی به دما حساس‌تر است. بنابراین برای تولید نانولوله‌های با طول زیاد، به دمای پایین آندایزینگ نیاز است. زمان آندایزینگ نیز بر طول و مورفولوژی سطح نانولوله‌ها تأثیر می‌گذارد. زمان طولانی‌تر منجر به انحلال کامل لایه نانولوله می‌شود و رشد آن را مختل می‌کند^(۴۲،۳۸).

27. Invitro.

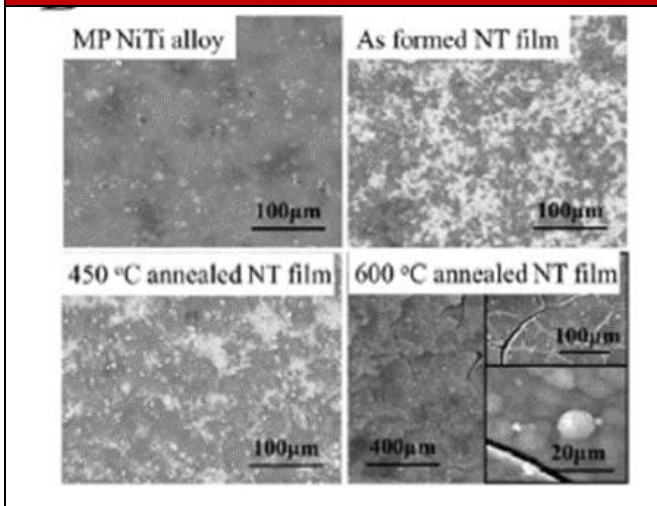
28. Invivo.

29. Amorphous.

شکل ۳: تصاویر رنگ آمیزی شده با فلورسانس برای سلول‌های استئوبلاست پس از کشت به مدت ۱، ۳ و ۷ روز بر روی آلیاژ NiTi و نمونه‌های پوشش داده شده با نانولوله‌ها در ۵ ولت (NiTi-5V) و ۲۵ ولت (NiTi-25V) تحت فرآیند آندایزینگ^(۳۸).



شکل ۴: تصاویر SEM از نمونه‌های پولیش شده و عملیات حرارتی شده در ۴۵۰ و ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، پس از غوطه‌وری در SBF به مدت ۱۴ روز^(۵۵ و ۵۴).



رشد هیدروکسی آپاتیت بر ایمپلنت‌های ارتوپدی

برای ایمپلنت‌های ارتوپدی توانایی رشد هیدروکسی آپاتیت، کلید اصلی زیست‌فعالی است. زیرا هیدروکسی آپاتیت قسمت غالب غیرآلی استخوان‌ها است. مطابق شکل ۴ نانولوله‌های عملیات حرارتی شده در ۴۵۰ درجه سانتی‌گراد، نمی‌توانند باعث رشد هیدروکسی آپاتیت پس از غوطه‌وری در مایعات بدن شبیه‌سازی شده (SBF) شوند اما یک لایه ضخیم هیدروکسی آپاتیت پس از عملیات حرارتی در ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد، روی فیلم نانولوله‌ها تولید می‌شود^(۵۳). گزارش شده که

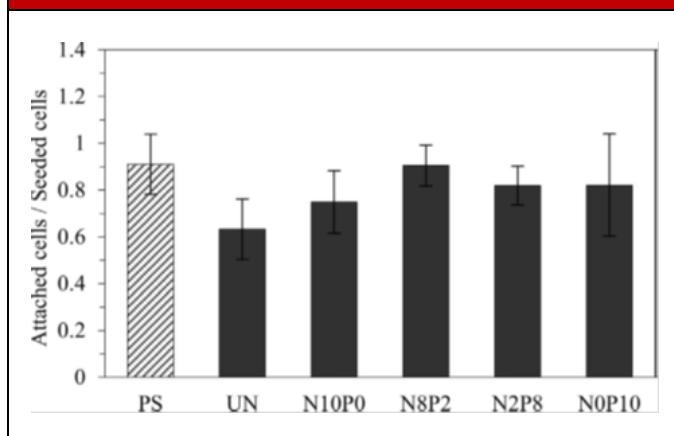
نیکل در زیر لایه اکسید سطحی است که عمدتاً از TiO_2 تشکیل شده است^(۴۶). آندایز کردن لایه اکسید سطح را ضخیم‌تر می‌کند ولی با تشکیل نانولوله‌ها و افزایش قطر و طول آنها، چگالی جریان خوردگی افزایش می‌یابد^(۴۷). مقاومت به خوردگی نانولوله‌ها را با عملیات حرارتی می‌توان افزایش داد. عملیات حرارتی در محدوده دمایی ۴۰۰ تا ۶۰۰ درجه سانتی‌گراد باعث ضخامت بیشتر و فشرده شدن فیلم اکسید در رابط بین ماتریس و نانولوله‌ها می‌شود و این مانع از مهاجرت یونی در عرض فیلم اکسید می‌شود. در مقابل، دمایی بالاتر ساختار آمورف را به آنتاز یا روتایل تبدیل می‌کند که ممکن است تشکیل جای خالی و حفره رخ دهد و نقص در لایه اکسیدی ممکن است به عنوان کانال‌هایی برای مهاجرت یون‌های نیکل باشد و مقاومت به خوردگی را کاهش دهد^(۴۸). تحقیقات نشان داده است که آندایز کردن نایتینول مقاومت در برابر خوردگی را علی‌رغم ایجاد یک لایه اکسید ضخیم بر سطح کاهش می‌دهد. آلیاژ پولیش مکانیکی داده شده در مقایسه با گروه‌های آندایز شده کمترین مقدار یون نیکل را آزاد می‌کند، در حالی که نانولوله‌های سایز کوچک نسبت به سایز بزرگتر، یون نیکل کمتری رها می‌کنند. رفتار رهایش یون نیکل با دانسیته جریان خوردگی مطابقت دارد (NiTi-25V). تمام نمونه‌ها در دمایی ۴۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ ساعت آنیل شدند. قطبش پتانسیودینامیک و چگالی جریان خوردگی نمونه‌ها در روزهای مختلف در نمودارهای سمت راست نشان داده شده است^(۴۷ و ۳۸).

تحقیقات نشان داده اند نمونه‌های پوشش داده شده آلیاژ با پلیمر زیستی پلی‌لاکتیک گلایکولیک اسید (PLGA) ۳۰ بالاترین مقاومت به خوردگی را در مقایسه با نمونه‌های بدون پوشش داشته اند. اثر محافظتی پوشش‌های پلیمری بر روی لایه‌های فلزی به عنوان یک مانع فیزیکی در برابر دسترسی الکترولیت تأیید شده است. این اثر با کاهش شستشوی یون‌های فلزی به محیط اطراف، مانع انتقال بار در رابط الکتروود / الکترولیت می‌شود. استفاده از پوشش، نگرانی برای ایمپلنت‌های نایتینول در مورد انتشار یون‌های سمی Ni را در بافت اطراف ایمپلنت برطرف می‌کند^(۴۷ و ۲۶).

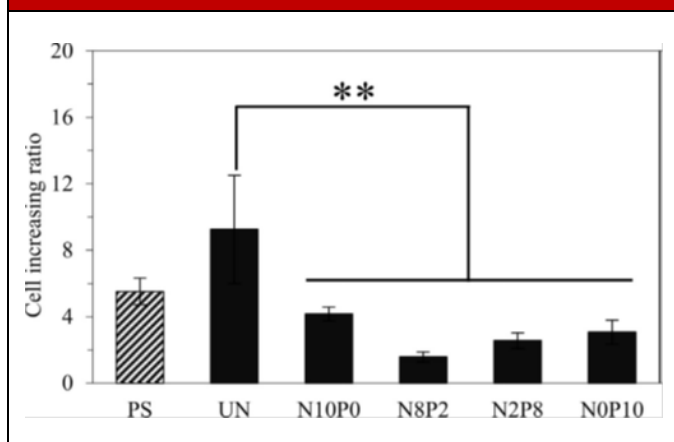
عملکرد بیولوژیکی نانولوله‌های Ni-Ti-O

نانولوله‌های Ni-Ti-O به عنوان پوشش بر ایمپلنت‌های قابل کاشت نایتینول باید سازگاری سلولی خوبی داشته باشند که این ارتباط مستقیمی با رهایش یون نیکل دارد. مطابق شکل ۳ اگرچه مقدار آزاد شده یون نیکل پس از ایجاد ساختار نانولوله افزایش می‌یابد اما هیچ سمیت سلولی قابل توجهی وجود ندارد که توسط رنگ آمیزی فلورسانس تأیید شود و مقدار نیکل آزاد شده توسط سلول‌ها تحمل می‌شود^(۳۸). محققان نشان دادند که مقدار آزاد شده یون نیکل از نمونه آندایز شده به مراتب کمتر از حد قابل تحمل در داخل بدن بود و از این رو، نانولوله‌های Ni-Ti-O دارای سازگاری سلولی مناسبی هستند^(۴۱).

شکل ۵: تعداد سلول‌های MC3T3-E1 بر سطوح NiTi اصلاح نشده و آندایز شده پس از چهار ساعت کشت (۶۲)



شکل ۶: نرخ افزایش سلول‌های MC3T3-E1 در طول دوره افزایش کشت از ۴ به ۷۲ ساعت، بر سطوح اصلاح نشده و آندایز شده (۶۲)



پلتفرم رهایش دارو از نانولوله‌ها

در حال حاضر، درمان‌های بالینی عفونت پروتز پس از عمل جراحی، تجویز آنتی‌بیوتیک است. بیشتر داروهایی که از طریق روش‌های مرسوم تجویز می‌شوند دارای چندین نقص از جمله توزیع بیولوژیکی ضعیف آنتی‌بیوتیک، فراماکوکینتیک غیرقابل کنترل و عوارض جانبی جدی برای اعضای غیرهدف است. غلظت کم دارو در محل عفونت نمی‌تواند به طور موثری باکتری‌ها را از بین ببرد. افزایش غلظت دارو منجر به مصرف بیش از حد دارو و سمیت سلولی می‌شود. بنابراین ایجاد یک ایمپلنت ضدباکتری با خواصی که چسبندگی باکتری‌ها را مختل کند و خطر مصرف بیش از حد دارو را کاهش دهد، ضروری است. برای جلوگیری از عفونت پروتز پس از عمل، استفاده از پوشش‌های سطحی با نانولوله‌ها به

نانولوله‌های TiO₂ باعث افزایش تشکیل هیدروکسی آپاتیت در مقایسه با تیتانیم خالص پولیش شده به دلیل مساحت سطح خاص زیاد و مکان‌های هسته فراوان می‌شود. از این رو، می‌توان استنباط کرد که نانولوله‌های Ni-Ti-O، رشد هیدروکسی آپاتیت را بر نایتینول تسریع می‌کنند (۵۵،۵۴).

اثر آبدوستی سطح ایمپلنت بر پاسخ‌های سلولی

آندایزینگ یک فرآیند محبوب تغییر سطح برای افزایش زیست‌سازگاری آلیاژهای پایه تیتانیم است و بسیاری از محققان گزارش کرده‌اند که آلیاژهای آندایز شده در مقایسه با آلیاژهای بدون پوشش، زیست‌سازگاری بسیار خوبی دارند (۵۷،۵۶). افزایش زیست‌سازگاری سطح Ti آندایز شده، با افزایش آبدوستی سطح، به دلیل تشکیل لایه TiO₂ حاصل می‌شود و مورفولوژی سطح جدید برای فعال شدن پاسخ سلولی سودمند است. افزایش آبدوستی در سطح Ti منجر به افزایش انرژی سطح می‌شود که پاسخ‌های سلولی را در مراحل اولیه تسهیل می‌کند (۵۸). پاسخ‌های سلولی مانند چسبندگی، تحت تأثیر مورفولوژی سطح بسترها قرار می‌گیرند، بنابراین، لایه آندایز بر روی پاسخ سلولی در مرحله اولیه اصولاً منجر به افزایش زیست‌سازگاری می‌شود (۵۹). با وجود این، در مورد پاسخ‌های اولیه سلول به آلیاژ NiTi، در شرایط استفاده از ۵۰ درصد نیکل اتمی به عنوان عنصر آلیاژ، گزارش‌ها نادر است. نیکل در بستر آلیاژ NiTi در بسیاری از موارد در لایه آندایز شده قرار دارد و به همین دلیل تشکیل لایه TiO₂ بدون نیکل از طریق آندایزینگ به طور کلی کار دشواری بوده است (۶۰).

همان‌طور که کنترل آزادسازی یون نیکل از سطح آندایز شده برای محدودیت‌های سمیت سلولی و واکنش آلرژیک مفید است، فعال شدن پاسخ اولیه سلول تحت کنترل آبدوستی سطح و مورفولوژی نیز عامل مهمی در بهبود زیست‌سازگاری است. نسبت نیکل به تیتانیم از ۰/۰۹ به ۰/۲۲ افزایش یافت و با افزایش این نسبت کاهش درجه تکثیر سلولی را نشان داد زیرا میزان رهایش یون نیکل افزایش یافت. افزایش رهایش یون نیکل از سطح نایتینول آندایز شده به دلیل تشکیل حفرات به اندازه نانومتر بر روی سطح آلیاژ بود. مطابق شکل ۵ آندایزینگ نایتینول در الکترولیت حاوی اسید نیتریک و اسید فسفریک منجر به تشکیل یک سطح آبدوست شد که برای افزایش عملکرد چسبندگی سلول و فعالیت اولیه سلول در سطح آلیاژ موثر است اما مطابق شکل ۶ رهایش یون نیکل از سطح آلیاژ یک عامل بازدارنده برای چسبندگی سلول و تکثیر آن در افزایش زمان کشت از ۴ تا ۷۲ ساعت را نشان داد. بنابراین اثر مثبت آندایز با اثر منفی رهایش یون نیکل مانعی برای پاسخ سلولی مناسب شد. آندایزینگ با الکترولیت‌های نامبرده منجر به افزایش آبدوستی و چسبندگی سلول در مرحله اولیه کشت سلول و بدتر شدن پاسخ سلولی بر روی آلیاژ شد. بنابراین جلوگیری از انتشار یون نیکل از سطح آلیاژ عامل مهمی در بهبود پاسخ سلولی است (۶۱،۶۲).

می‌یابد^(۶۶). پوشش‌ها با توانایی رهایش کنترل شده دارو در حال گسترش هستند تا لقی‌شدگی ایمپلنت و درمان موضعی عفونت به طور همزمان درمان شود^(۶۷).

نتیجه‌گیری:

به طور کلی پیشگیری و درمان عفونت ناشی از وجود ایمپلنت در بدن بعد از عمل جراحی به عنوان یک چالش بالینی باقی مانده است. در این گزارش، مروری بر کار محققان فعال در زمینه رشد نانولوله‌ها بر نایتینول به روش آندایزینگ و بررسی اثرات آنها بر خواص بیولوژیکی و رفتار رهایش دارویی آن به منظور کاربرد در ایمپلنت‌های ارتوپدی انجام شد.

اگرچه نانولوله‌ها مقاومت به خوردگی نایتینول را کاهش می‌دهند و رهایش یون نیکل افزایش می‌یابد، اما نتایج تحقیقات نشان داده است که هیچ عارضه جانبی در سطح سلولی یافت نشده و ساختار نانولوله‌ای، عملکرد سلول را تعدیل کرده به طوری که خواص بیولوژیکی مطلوبی ارائه داده است. نانولوله‌ها پتانسیل امیدوارکننده‌ای را به عنوان پوشش‌های زیست‌پزشکی با قابلیت رهایش دارو نشان می‌دهند اما تحقیقات بیشتری در زمینه پایداری الکتروشیمیایی به منظور کاربرد بالینی لازم است. این سیستم‌های خودپاسخ، می‌توانند به طور خودکار، در مراحل اولیه، به عفونت پاسخ دهند. تحقیقات آینده باید بر روش رهایش دارو با هدف‌های آنتی‌باکتریالی طولانی‌مدت متمرکز شوند و ارزیابی کاملی از ایمنی آن در زمینه ایمپلنت‌های ارتوپدی انجام گیرد.

منابع

- Zhu L, Luo D, Liu Y. Effect of the nano/microscale structure of biomaterial scaffolds on bone regeneration. *Int J Oral Sci*. 2020 Feb 6; 12(1):6.
- Hassanzadeh Nemati N, Nikzamir S, Ansarinezhad Z. Comparison of SDS and TritonX-100 effects on cell removing of bovine spongy bone for using in bone replacements. *Iranian Journal of Orthopedic Surgery*. 2021 Jul 21; 19(2):83-90.
- Ho-Shui-Ling A, Bolander J, Rustom LE, Johnson AW, Luyten FP, Picart C. Bone regeneration strategies: Engineered scaffolds, bioactive molecules and stem cells current stage and future perspectives. *Biomaterials*. 2018 Oct 1; 180:143-62.
- Pereira HF, Cengiz IF, Silva FS, Reis RL, Oliveira JM. Scaffolds and coatings for bone regeneration. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2020 Mar; 31(3):1-6.
- Kazimierzak P, Przekora A. Osteoconductive and osteoinductive surface modifications of biomaterials for bone regeneration: A concise review. *Coatings*. 2020 Oct; 10(10):971.
- Przekora A. The summary of the most important cell-biomaterial interactions that need to be considered during in vitro biocompatibility testing of bone scaffolds for tissue engineering applications. *Materials Science and Engineering: C*. 2019 Apr 1; 97:1036-51.

منظور رهایش دارو در موضع کاشت، با اصلاح سطح تولید می‌شوند. نانولوله‌های رشدیافته آندی می‌توانند به عنوان مخازن دارو به طور مداوم، در محل مورد نظر استفاده شوند. همراه‌سازی این نانولوله‌ها و موادی مانند پلی‌دوپامین می‌تواند کاربرد آنها را در جایگزین‌هایی که هم در تماس با بافت نرم و هم در تماس با بافت سخت قرار می‌گیرند، مساعد سازد^(۶۳). مطالعات نشان داده که نانولوله‌های حاوی آنتی‌بیوتیک‌ها مانند جنتامایسین و ونکومایسین، توانایی باکتری‌کشی قوی روی باکتری‌های مختلف دارند اما نانولوله‌های مملو از دارو، به دلیل آزادسازی سریع می‌توانند به عوارض جانبی منجر شود^(۶۴). راه‌حل‌های مختلفی برای کنترل میزان رهایش دارو از این نانولوله‌ها بررسی شده است. استفاده از پوشش‌های پلیمری تخریب‌پذیر یکی از روش‌های مؤثر در تعدیل سینتیک آزادسازی دارو از نانولوله‌ها است. کیتوسان و پلی‌لاکتیک گلایکولیک اسید (PLGA) کاندیدهای اصلی هستند زیرا هر دو بسیار زیست‌سازگارند و توانایی ضدباکتریایی، همراه با بهبود استخوان‌سازی را نشان داده‌اند. نانولوله‌های پوشش داده شده، از نظر کاهش رهایش انفجاری و رهایش طولانی مدت در محدوده درمانی برای استئومیلیت یک سینتیک رهایش دارویی تعدیل شده نسبت به نمونه بدون پوشش پلیمری ارائه می‌دهند. نانولوله‌های بدون پوشش حاوی آنتی‌بیوتیک ونکومایسین در ۶ ساعت اول قرارگیری در یک محیط فیزیولوژیکی، حدود ۴۹٪ از داروی بارگذاری شده را آزاد می‌کند و به دنبال آن، کل دارو قبل از ۹۶ ساعت آزاد می‌شود. پوشش پلیمری به طور مؤثری ترشح ونکومایسین را تا ۲۶٪ کنترل و تقریباً ۵۰٪ داروی بارگذاری شده را بیش از ۷ روز حفظ می‌کند و آزادسازی دارو در پنجره درمانی قرار گرفته و حداقل اثر منفی بر زیست‌سازگاری را دارد^(۶۵).

تأثیر ضخامت پوشش بر رهایش دارو از نانولوله‌ها

مولکول‌های دارو باید از پوشش‌ها عبور کنند تا به محیط اطراف برسند، بنابراین، ضخامت پوشش نقش کلیدی در این فرآیند ایفا می‌کند. مدت زمان رهایش دارو با افزایش ضخامت لایه‌های پوشش طولانی‌تر و سمیت مرتبط با دارو به شدت کاهش می‌یابد. با این حال، ضخامت بیش از حد ممکن است رهایش دارو را بیش از حد به تأخیر بیندازد. در یک بررسی، نانولوله‌های حاوی دارو را با پوشش PLGA با ضخامت‌های ۵۰، ۲۵۰ و ۸۰۰ نانومتر آماده کردند. نتایج نشان داد که پوشش «۲۵۰ نانومتری» بهترین سینتیک رهایش دارو را داشت و پوشش «۸۰۰ نانومتری» با رهایش بسیار کند و غلظت بسیار کم دارو قادر نبود به طور مؤثر عملکرد آنتی‌باکتریایی داشته باشد. تحقیقات بیشتر برای تعیین ضخامت پوشش بهینه برای نیازهای طولانی‌مدت اثر آنتی‌باکتریال ضروری است. رهایش دارو از طریق نانوحامل‌ها می‌تواند به رهایش همزمان چندین دارو، افزایش پایداری داروی آزاد شده در محیط بدن و طولانی‌تر شدن مدت زمان رهایش برسد. در نتیجه سمیت سلولی ناشی از غلظت بیش از حد یک عامل کاهش

7. Morais JM, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Biomaterials/tissue interactions: possible solutions to overcome foreign body response. *The AAPS journal*. 2010 Jun; 12(2):188-96.
8. Tang Z, Li X, Tan Y, Fan H, Zhang X. The material and biological characteristics of osteoinductive calcium phosphate ceramics. *Regenerative biomaterials*. 2018 Feb 1; 5(1):43-59.
9. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *The bone & joint journal*. 2016 Jan; 98(1_Supple_A):6-9.
10. Xie Y, Hu C, Feng Y, Li D, Ai T, Huang Y, Chen X, Huang L, Tan J. Osteoimmunomodulatory effects of biomaterial modification strategies on macrophage polarization and bone regeneration. *Regenerative biomaterials*. 2020 Jun; 7(3):233-45.
11. Zhang Y, Attarilar S, Wang L, Lu W, Yang J, Fu Y. A Review on Design and Mechanical Properties of Additively Manufactured NiTi Implants for Orthopedic Applications. *International Journal of Bioprinting*. 2021; 7(2).
12. Yadav D, Garg RK, Ahlawat A, Chhabra D. 3D printable biomaterials for orthopedic implants: Solution for sustainable and circular economy. *Resources Policy*. 2020 Oct 1; 68:101767.
13. Wu S, Liu X, Yeung KW, Liu C, Yang X. Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2014 Jun 1; 80:1-36.
14. Alvarez K, Nakajima H. Metallic scaffolds for bone regeneration. *Materials*. 2009 Sep; 2(3):790-832.
15. Bose S, Robertson SF, Bandyopadhyay A. Surface modification of biomaterials and biomedical devices using additive manufacturing. *Acta biomaterialia*. 2018 Jan 15; 66:6-22.
16. Arjunan A, Robinson J, Al Ani E, Heaselgrave W, Baroutaji A, Wang C. Mechanical performance of additively manufactured pure silver antibacterial bone scaffolds. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020 Dec 1; 112:104090.
17. Sergi R, Bellucci D, Cannillo V. A comprehensive review of bioactive glass coatings: State of the art, challenges and future perspectives. *Coatings*. 2020 Aug; 10(8):757.
18. Ahn TK, Lee DH, Kim TS, Choi S, Oh JB, Ye G, Lee S. Modification of titanium implant and titanium dioxide for bone tissue engineering. *Novel Biomaterials for Regenerative Medicine*. 2018:355-68.
19. Hannink G, Arts JC. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? *Injury*. 2011 Sep 1; 42:S22-5.
20. Jani JM, Leary M, Subic A, Gibson MA. A review of shape memory alloy research, applications and opportunities. *Materials & Design (1980-2015)*. 2014 Apr 1; 56:1078-113.
21. Kapoor D. Nitinol for medical applications: a brief introduction to the properties and processing of nickel titanium shape memory alloys and their use in stents. *Johnson Matthey Technology Review*. 2017 Jan 1; 61(1):66-76.
22. Sadrnezhaad SK, Hassanzadeh Nemati N, Bohluli P, Eslami B. Biocompatibility of Iranian NiTi alloy. *Biomaterials*. 2001; 22:2475-80.
23. Mwangi JW, Zeidler H, Kühn R, Schubert A. Suitability Assessment of Micro-EDM in Machining Nitinol for Medical Applications. *In the Euspen's 16th International Conference Exhibition, Nottingham, UK 2016*.
24. Guo Y, Klink A, Fu C, Snyder J. Machinability and surface integrity of Nitinol shape memory alloy. *CIRP Annals*. 2013 Jan 1; 62(1):83-6.
25. Sadrnezhaad SK, Hassanzadeh Nemati N, Bagheri R. Improved adhesion of NiTi wire to silicone matrix for smart composite medical applications. *Materials & Design*. 2009 Oct 1; 30(9):3667-72.
26. Hassanzadeh Nemati N, Sadrnezhaad S.K, 1389, Characterization of a Smart Nitinol/Silicone Rubber Composite for using in Soft Tissue Replacements, 2nd International Conference on Composites: Characterization, Fabrication and Application, Kish Island, <https://civilica.com/doc/102712>
27. David A, Lobner D. In vitro cytotoxicity of orthodontic archwires in cortical cell cultures. *The European Journal of Orthodontics*. 2004 Aug 1; 26(4):421-6.
28. Hassanzadeh Nemati N, Sadrnezhaad SK, Khorasani MT. Effect of surface chemical modification on the adhesion of NiTi alloy for fabrication of intelligent metal / polymer biocomposites. *Advanced Processes in Materials Engineering*, 2011; 5(2): 11-18.
29. Haider W, Munroe N, Pulletikurthi C, Gill PK, Amruthaluri S. A comparative biocompatibility analysis of ternary nitinol alloys. *Journal of materials engineering and performance*. 2009 Aug; 18(5):760-4.
30. Wadood A. Brief overview on nitinol as biomaterial. *Advances in Materials Science and Engineering*. 2016 Nov 6; 2016.
31. Fernandes DJ, Peres RV, Mendes AM, Elias CN. Understanding the shape-memory alloys used in orthodontics. *International Scholarly Research Notices*. 2011; 2011.
32. Hang R, Zhao F, Yao X, Tang B, Chu PK. Self-assembled anodization of NiTi alloys for biomedical applications. *Applied Surface Science*. 2020 Jul 1; 517:146118.
33. Shabalovskaya SA. Surface, corrosion and biocompatibility aspects of Nitinol as an implant material. *Bio-medical materials and engineering*. 2002 Jan 1; 12(1):69-109.
34. Prakasam HE, Shankar K, Paulose M, Varghese OK, Grimes CA. A new benchmark for TiO₂ nanotube array growth by anodization. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2007 May 24; 111(20):7235-41.
35. Qin R, Ding DY, Ning CQ, Liu HG, Zhu BS, Li M, et al. Ni-doped TiO₂ nanotube arrays on shape memory alloy. *Applied surface science*. 2011 May 1; 257(14):6308-13.
36. Lee K, Mazare A, Schmuki P. One-dimensional titanium dioxide nanomaterials: nanotubes. *Chemical reviews*. 2014 Oct 8; 114(19):9385-454.
37. Xue Y, Sun Y, Wang G, Yan K, Zhao J. Effect of NH₄F concentration and controlled-charge consumption on the photocatalytic hydrogen generation of TiO₂ nanotube arrays. *Electrochimica Acta*. 2015 Feb 10; 155:312-20.
38. Hang R, Liu Y, Zhao L, Gao A, Bai L, Huang X, et al. Fabrication of Ni-Ti-O nanotube arrays by anodization of NiTi alloy and their potential applications. *Scientific reports*. 2014 Dec 18; 4(1):1-9.
39. Wang D, Liu Y, Yu B, Zhou F, Liu W. TiO₂ nanotubes with tunable morphology, diameter, and length: synthesis and photo-electrical/catalytic performance. *Chemistry of Materials*. 2009 Apr 14; 21(7):1198-206.
40. Zhang L, Shao J, Han Y. Enhanced anodization growth of self-organized ZrO₂ nanotubes on nanostructured

- zirconium. *Surface and Coatings Technology*. 2011 Jan 25; 205(8-9):2876-81.
41. Lee PP, Cerchiari A, Desai TA. Nitinol-based nanotubular coatings for the modulation of human vascular cell function. *Nano letters*. 2014 Sep 10; 14(9):5021-8.
 42. Mohammadi F, Kharaziha M, Ashrafi A. Role of Heat Treatment on the Fabrication and Electrochemical Property of Ordered TiO₂ Nanotubular Layer on the As-Cast NiTi. *Metals and Materials International*. 2019 May; 25(3):617-26.
 43. Das S, Zazpe R, Prikryl J, Knotek P, Krbal M, Sopha H, et al. Influence of annealing temperatures on the properties of low aspect-ratio TiO₂ nanotube layers. *Electrochimica Acta*. 2016 Sep 20; 213:452-9.
 44. Nah YC, Ghicov A, Kim D, Berger S, Schmuki P. TiO₂-WO₃ composite nanotubes by alloy anodization: growth and enhanced electrochromic properties. *Journal of the American Chemical Society*. 2008 Dec 3; 130(48):16154-5.
 45. Kim JH, Zhu K, Yan Y, Perkins CL, Frank AJ. Microstructure and pseudocapacitive properties of electrodes constructed of oriented NiO-TiO₂ nanotube arrays. *Nano letters*. 2010 Oct 13; 10(10):4099-104.
 46. Viswanathan S, Mohan L, John S, Bera P, Anandan C. Effect of surface finishing on the formation of nanostructure and corrosion behavior of Ni-Ti alloy. *Surface and Interface Analysis*. 2017 May; 49(5):450-6.
 47. Hang R, Liu Y, Liu S, Bai L, Gao A, Zhang X, et al. Size-dependent corrosion behavior and cytocompatibility of Ni-Ti-O nanotubes prepared by anodization of biomedical NiTi alloy. *Corrosion Science*. 2016 Feb 1; 103:173-80.
 48. Liu Y, Ren Z, Bai L, Zong M, Gao A, Hang R, et al. Relationship between Ni release and cytocompatibility of Ni-Ti-O nanotubes prepared on biomedical NiTi alloy. *Corrosion Science*. 2017 Jul 15; 123:209-16.
 49. Szweczenko J, Kajzer W, Grygiel-Pradelok M, Jaworska J, Jelonek K, Nowińska KA, et al. Corrosion resistance of PLGA-coated biomaterials. *Acta of bioengineering and biomechanics*. 2017; 19(1).
 50. Rastegari S, Salahinejad E. Surface modification of Ti-6Al-4V alloy for osseointegration by alkaline treatment and chitosan-matrix glass-reinforced nanocomposite coating. *Carbohydrate polymers*. 2019 Feb 1; 205:302-11.
 51. Liu Q, Ding D, Ning C. Anodic fabrication of Ti-Ni-O nanotube arrays on shape memory alloy. *Materials*. 2014 Apr; 7(4):3262-73.
 52. Chembath M, Balaraju JN, Sujata M. Effect of anodization and annealing on corrosion and biocompatibility of NiTi alloy. *Surface and Coatings Technology*. 2016 Sep 25; 302:302-9.
 53. Rossi S, Moritz N, Tirri T, Peltola T, Areva S, Jokinen M, et al. Comparison between sol-gel-derived anatase and rutile-structured TiO₂ coatings in soft-tissue environment. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2007 Sep 15; 82(4):965-74.
 54. Macak JM, Schmuki P. Anodic growth of self-organized anodic TiO₂ nanotubes in viscous electrolytes. *Electrochimica Acta*. 2006 Nov 12; 52(3):1258-64.
 55. Hang R, Huang X, Tian L, He Z, Tang B. Preparation, characterization, corrosion behavior and bioactivity of Ni₂O₃-doped TiO₂ nanotubes on NiTi alloy. *Electrochimica Acta*. 2012 May 30; 70:382-93.
 56. Bernard SA, Balla VK, Davies NM, Bose S, Bandyopadhyay A. Bone cell-materials interactions and Ni ion release of anodized equiatomic NiTi alloy. *Acta biomaterialia*. 2011 Apr 1; 7(4):1902-12.
 57. Chrzanowski W, Abou Neel EA, Armitage DA, Knowles JC. Effect of surface treatment on the bioactivity of nickel-titanium. *Acta Biomaterialia*. 2008 Nov 1; 4(6):1969-84.
 58. Zhao G, Schwartz Z, Wieland M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL, et al. High surface energy enhances cell response to titanium substrate microstructure. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2005 Jul 1; 74(1):49-58.
 59. Mendonça G, Mendonça DB, Aragao FJ, Cooper LF. Advancing dental implant surface technology—from micron to nanotopography. *Biomaterials*. 2008 Oct 1; 29(28):3822-35.
 60. Ohtsu N, Hirano Y, Yamaguchi K, Yamasaki K. Surface characteristics, Ni ion release, and antibacterial efficacy of anodized NiTi alloy using HNO₃ electrolyte of various concentrations. *Applied Surface Science*. 2019 Oct 30; 492:785-91.
 61. Ohtsu N, Hirano Y, Takiguchi K. Comparison of NiTi alloy surfaces formed by anodization in nitric, phosphoric, and sulfuric acid electrolytes. *Surface and Coatings Technology*. 2018 Feb 15; 335:306-13.
 62. Yamasaki K, Hirano M, Taniho H, Ohtsu N. Cell responses on Ni-free anodized layer of NiTi alloy with various surface morphologies. *Applied Surface Science*. 2020 Nov 30; 531:147351.
 63. Bohrani F, Hassanzadeh Nemati N. Coating of titania-polydopamine nanotubes on dental implants to improve implant attachment to gingival and bone tissue. *Third International Conference on Research in Science and Engineering*. 1396, <https://civilica.com/doc/677689/>
 64. Shidfar S, Tavangarian F, Nemati NH, Fahami A. Drug delivery behavior of titania nanotube arrays coated with chitosan polymer. *Materials discovery*. 2017 Jun 1; 8:9-17.
 65. Davoodian F, Salahinejad E, Sharifi E, Barabadi Z, Tayebi L. PLGA-coated drug-loaded nanotubes anodically grown on nitinol. *Materials Science and Engineering: C*. 2020 Nov 1; 116:111174.
 66. Li Y, Yang Y, Li R, Tang X, Guo D, Qing YA, et al. Enhanced antibacterial properties of orthopedic implants by titanium nanotube surface modification: a review of current techniques. *International journal of nanomedicine*. 2019; 14:7217.
 67. Zarghami V, Ghorbani M, Shokrgozar M, P Bagheri K. Causes of Bone Implant Failure and Solutions Based on Technology of Coatings. *IJOS*. 2019; 17 (1) :35-43