نانو هیدروکسی آپاتیت نیروی محرکه‌ای برای بازسازی بافت استخوان درجراحی ارتوپدی: چالش‌ها و آینده

(مقاله مروری)

چکیده:

امروزه نانوتکنولوژی به‌عنوان یک فناوری با پتانسیل‌های کاربردی گسترده در بسیاری از حوزه‌ها به ویژه در پزشکی، شناخته می‌شود. نانومواد و نانوساختارها به دلیل ابعاد فوق میکروسکوپی، مساحت بالا و خواص ویژه‌ی فیزیکی و شیمیایی، به‌طور فزاینده‌ای در جراحی‌های ارتوپدی به‌کار گرفته می‌شوند. امروزه این مواد به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فردی که دارند در تعامل با بافت‌های زنده، به عنوان اجزای کلیدی در پروتزها و ابزارهای پزشکی مطرح هستند و پیشرفت‌های چشمگیری را در مهندسی بافت‌های استخوانی، طراحی مواد قابل کاشت و فرایندهای تشخیصی و درمانی ایجاد کرده‌اند. در این مقاله از پایگاه‌های داده مختلف مانند ISI Web of Science، PubMed، SID، Scholar، Scopusو Science Direct استفاده شد و از کلیدواژه‌های نانوهیدروکسی آپاتیت، ترمیم نقایص استخوانی، پروتز، بررسی بالینی و ترمیم شکستگی نیز استفاده گردید. استفاده از نانومواد زیست سازگار در پروتزهای ارتوپدی به ویژه به دلیل توانایی آن‌ها در تحریک رشد سلولی، بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده و بهبود ویژگی‌های محیط سلولی، تأثیر شگرفی بر ارتقاء درمان‌های ارتوپدی دارد. این فناوری‌ها توانسته‌اند فرآیندهای ترمیم استخوان‌ها را تسهیل کنند. این مقاله به جهت درک بهتر کاربرد هیدروکسی آپاتیت در مقیاس نانوذره و اهداف درمانی بالقوه آن در جراحی های ارتوپدی تهیه شده است.

واژگان کلیدی: بازسازی استخوان، کلاژن نانو هیدروکسی آپاتیت، بیوتکنولوژی، پروتز اندام

پذیرش مقاله: ۵۲ روز قبل از چاپ

[۱]دکتر محسن رحیمی، [۲]دکتر بهرام جعفرنیا، [۲]دکتر کامیار زلف خانی، [۳]دکتر حسین پیرمحمدی، [۴]دکتر عسگر امامقلی

۱. بخش انگل‌شناسی و قارچ‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۲. بیمارستان دندانپزشکی شهید شکری، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران
۴. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، تهران، ایران

نویسنده مسئول:
دکتر حسین پیرمحمدی
Email address:
Hoseinpm@gmail.com

مقدمه

امروزه کاربرد زیست‌مواد مختلف در حوزه پزشکی به طرز چشمگیری افزایش یافته است. به طور کلی، این مواد از ویژگی‌هایی برخوردارند که همزمان زیست‌سازگاری و خواص مکانیکی-فیزیکی مطلوب را فراهم می‌آورند.

از مهم‌ترین و پتانسیل‌دارترین کاربردهای زیست‌مواد، جایگزینی فیزیکی اندام‌های بدن انسان و سایر جانوران است. از آنجا که سطح خارجی پروتزها با بافت زنده در تماس دائم قرار دارند از آلیاژهایی ساخته می‌شوند که در بدن مقاوم هستند. یکی از کاربردهای حیاتی پروتزها در جراحی‌های ارتوپدی، حمایت از استخوان‌ها و ترمیم نقایص اسکلتی است[۱].

هدف از این مطالعه بررسی کلی اثر نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در تسریع ترمیم شکستگی های استخوانی و همچنین پوشش برای پروتز/ایمپلمنت های ارتوپدی است.

کلمات کلیدی شامل نانوهیدروکسی آپاتیت، ترمیم نقایص استخوانی، پروتز، بررسی بالینی و ترمیم شکستگی بودند. در این تحقیق، مقالات منتشر شده در مجلات مختلف با استفاده از پایگاه های داده متنوع، از جمله ISI Web of Science، SID، Google Scholar، PubMed، Scopus و Science Direct جستجو و سپس مقالات مرتبط، مورد بررسی قرار گرفتند.

میکرو و نانوساختار بافت استخوان

بافت استخوان یک بافت همبند تخصصی و پویا است که نقش‌های ساختاری و متابولیکی دارد، از جمله حمایت ساختاری، حفاظت از اندام‌ها و ذخیره مواد معدنی مانند کلسیم و فسفر. ماتریکس آن شامل الیاف کلاژن نوع I و کریستال‌های هیدروکسی‌آپاتیت است که مقاومت و سختی آن را فراهم می‌کنند. بازسازی استخوان از طریق فعالیت هماهنگ استئوبلاست‌ها و استئوکلاست‌ها انجام می‌شود. در فرآیند ترمیم شکستگی، رگ‌زایی اهمیت حیاتی دارد، زیرا مواد مغذی و عوامل رشد مانند Vascular endothelial growth factor (VEGF) را تأمین می‌کند. اختلال در خون‌رسانی یا ثبات مکانیکی می‌تواند منجر به دیرجوش‌خوردگی یا جوش‌نخوردن ضایعه به‌ویژه در استخوان‌هایی با خون‌رسانی ضعیف شود[۲،۳].

بافت استخوان به دو نوع اصلی تقسیم می‌شود: استخوان متراکم و استخوان اسفنجی. استخوان متراکم: این نوع استخوان با چشم غیر مسلح به صورت متراکم و بی‌شکل دیده می‌شود و لایه خارجی استخوان را تشکیل می‌دهد. این بافت استخوانی به دلیل ساختار فشرده‌ای که دارد، مقاومت بالایی را از خود در برابر فشار نشان می دهد. استخوان اسفنجی: این نوع استخوان از رشته‌های استخوانی به نام ترابکولا (Trabecula) تشکیل شده که فضای بین آن‌ها با چشم غیر مسلح قابل رویت است. این نوع به دلیل ساختار باز و سبک خود، در کاهش وزن استخوان و افزایش مقاومت در برابر ضربه مؤثر است[۲،۳]

ترکیب شیمیایی استخوان

استخوان‌ها از مواد معدنی (حدود ۷۰٪) و مواد آلی (حدود ۳۰٪) تشکیل شده اند که سختی و مقاومت استخوان‌ها به علت وجود این ترکیب شیمیایی است[۲،۳].

سلول‌های استخوانی

سلول‌های مختلفی هستند که هر کدام نقش خاصی در ساختار و عملکرد استخوان دارند. سلول‌های استخوان‌ساز (استئوبلاست‌ها) مسئول تولید ماتریکس استخوانی هستند. سلول‌های استخوانی بالغ (استئوسیت‌ها) در لاکونا قرار دارند و به حفظ و نگهداری ماتریکس استخوانی کمک می‌کنند. سلول‌های استخوان‌خوار (استئوکلاست‌ها) نیز مسئول تجزیه و بازسازی استخوان‌ها هستند[۲-۴].

زیست سازگاری

به طور کلّی یک مادّه زیست سازگار به صورت یک مادّه غیر زنده سنتزی یا طبیعی تعریف می‌شود که به عنوان قسمتی از یک سیستم زنده یا برای انجام عملی خاص در تماس مستقیم با جسم زنده و برای دوره ای مشخّص در بدن به کار می‌رود. به منظور داشتن عملکردی درست، این مادّه باید واجد استانداردهای مشخصی برای تماس با سیستم های زنده باشد. این استانداردها عبارتند از: خواصّ مکانیکی برای قسمت‌های مورد نظر، پایداری زیستی و حداقل ایجاد پاسخ های بیولوژیکی/ایمونولوژیکی مخالف[۵].

یکی از روش‌های عمومی برای زیست سازگار ساختن سطح پلیمرها، پیوند زدن مونومرها به سطح پلیمر است. با توجّه به این نکته که زیست سازگاری، بیشتر به سطح پلیمر مربوط می‌شود تا به خواصّ توده‌ای و بدنه پلیمر، اصلاح سطحی پلیمر نیز عمدتاً به اصلاح خصوصیّات فیزیکی-شیمیایی سطح پلیمر مانند، رطوبت پذیری بستگی دارد؛ بنابراین می‌توان از مونومرهای آب دوست بدین منظور استفاده کرد[۵].

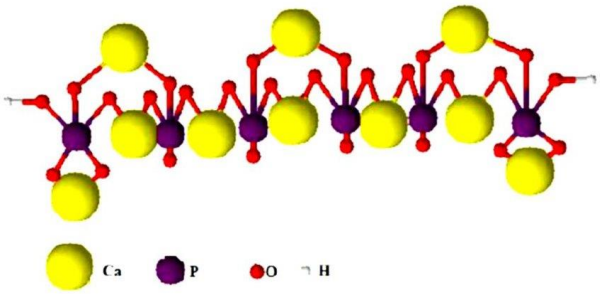
نانو فنّاوری زیستی، به‌عنوان یک فناوری پیشرفته و نوآورانه شاخه ای از علم نانوتکنولوژی است که تلفیقی از علوم نانوفنّاوری و زیست شناسی است. این حوزه با به کارگیری علوم زیست مولکولی، فیزیک و مهندسی مواد باعث پیشرفت های چشمگیری در زیست فنّاوری شده که آن نیز به نوبه خود باعث تحوّلات مهمّی در علوم مختلف شده است؛ به عبارت دیگر نانو بیوتکنولوژی مرز اتصال بین علم حیات و علم مواد می باشد[۶].

نانوکامپوزیت‌ها

نانوکامپوزیت‌ها به کامپوزیت هایی که در مقیاس نانومتر باشد، اطلاق می‌شود. در واقع یک یا چند جزء از آن، ابعادی کمتر از ۱۰۰ نانومتر دارد و امروزه به‌عنوان یکی از انواع نانومواد، با قابلیت‌های کاربردی وسیع و چشمگیر مطرح هستند. نانوکامپوزیت ها از دو فاز تشکیل شده اند فاز اول ماتریس (پایه) نانوکامپوزیت و فاز دوم نیز ذراتی در مقیاس نانومتر است که به عنوان تقویت کننده و معمولاً با درصد خیلی پایین (حداکثر ۱۰ درصد) در درون فاز اول پراکنده شده و استحکام و خواص مکانیکی دیگر آن را بهبود می دهند. استخوان نیز به‌طور ذاتی نانوکامپوزیتی از نانوذرات آلی و معدنی است. این نانوساختارها در شکل‌گیری و بازسازی استخوان به‌منظورآغاز فرآیند ترمیم مورد استفاده قرار می‌گیرند[۷،۸].

تهیه پروتز/ ایمپلنت بر پایه هیدروکسی آپاتیت

هیدروکسی آپاتیت فرم معدنی طبیعی آپاتیت کلسیم با فرمول $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ است، اما معمولاً به صورت $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ نوشته می‌شود (شکل ۱). این ماده مهم‌ترین زیست سرامیک مورد استفاده در پزشکی و دندان پزشکی است که به دلیل خواص زیستی منحصر به فرد و شباهت ساختاری زیادی که به بافت سخت استخوان دارد، در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. از خواص این ماده می توان به قابلیت تحریک رشد استخوان، ایجاد پیوند مستقیم و چسبندگی مطلوب با استخوان را اشاره کرد. این ماده در پزشکی کاربردهای فراوانی دارد، از جمله در پر کردن استخوان‌های آسیب‌دیده، تولید داربست‌های استخوانی، پوشش‌دهی پروتزهای فلزی و ساخت سیمان استخوانی قابل تزریق. هیدروکسی آپاتیت با انواع مختلفی از سلول‌ها مانند استئوبلاستها، استئوکلاستها استخوان سازها زیست سازگاری مناسبی دارد و به دلیل شباهت ساختاری بین هیدروکسی آپاتیت و استخوان، سلول‌ها تمایزی بین این دو قائل نمی‌شوند[۹،۱۰].



شکل ۱: ساختار نانوهیدروکسی آپاتیت (https://www.researchgate.net)

از جمله کاربردهای مهم این بیوسرامیک می‌توان به استفاده در جراحی ارتوپدی به شکل پوشش در سطح پروتز و رهایش موضعی دارو با قابلیت آزادسازی کنترل شده، اشاره کرد. به دلایل مذکور این ماده به عنوان گزینه‌ای ایده‌آل در مهندسی بافت استخوان و پروتزهای مختلف در حوزه ارتوپدی محسوب می‌شود. نانوکامپوزیت‌های هیدروکسی آپاتیت نه تنها به دلیل شباهت بالای ترکیب شیمیایی و ساختاری با استخوان طبیعی، بلکه به دلیل ویژگی‌های منحصربه‌فردی چون تخلخل بالا، سطح بیشتر و استحکام مکانیکی بهتر نسبت به هیدروکسی آپاتیت خالص، به‌عنوان داربست‌های مهندسی بافت استخوان در تحقیقات و درمان‌های ارتوپدی در حال توسعه هستند. این ویژگی‌ها باعث بهبود عملکردهای مکانیکی و جذب پروتئین‌ها نیز در بدن می‌شود[۷،۹،۱۰]. هیدروکسی آپاتیت با روش‌های مختلفی تولید می‌شود که هر کدام مزایا و کاربردهای خاص خود را دارند[۱۱]. استفاده از هیدروکسی آپاتیت بصورت نانوپودر در ترمیم بافت استخوان علاوه بر این که عوارض جانبی خاصی را به همراه ندارد، بلکه می‌تواند زمان مورد نیاز برای پیوند یا بازسازی ناحیه‌ای از استخوان را که به دلایل مختلف، از جمله تصادف یا بیماری، از دست رفته است، به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش دهد. این روش در مقایسه با پیوند استخوان طبیعی که دارای ریسک‌های متعددی است، با درصد موفقیت بالاتری همراه بوده است[۱۲]. ایمپلنت ارتوپدی یک ابزار پزشکی است که برای تقویت یا جایگزینی کامل مفاصل و استخوان‌ها در نواحی آسیب‌دیده یا دفورمه شده، طراحی شده است. مثلاً یک بیمار ممکن است به دلایل مادرزادی به ایمپلنت نیاز داشته باشد[۱۳،۱۴]. جراح ارتوپد بسته به شرایط بیمار، ایمپلنت ها را با استفاده از ابزارهای مختلف ارتوپدی که مخصوص جراحی طراحی شده اند، با بافت آسیب دیده جایگزین می کند. بیشتر این ایمپلنت ها از آلیاژ تیتانیوم و فولاد ضد زنگ ساخته می شوند و برخی ممکن است دارای روکش پلاستیک نیز باشند. ساختار فلزی استحکام مناسب و روکش پلاستیکی به عنوان غضروف مصنوعی عمل می کند[۱۲-۱۴]. از آنجایی که سلول‌ها بر اساس ویژگی‌های شیمیایی و فیزیکی سطوح، قادر به تشخیص و انجام واکنش‌هایی مانند چسبندگی ترجیحی، مهاجرت و تکثیر هستند استفاده از ساختارهای نانو، با جذب اولیه پروتئین‌ها روی سطح ایمپلنت/ پروتزها به کنترل اتصال سلولی و ترتیب واکنش‌های سلولی کمک خواهد کرد. به همین دلیل، طراحان پروتز در انتخاب مواد اولیه و طراحی ساختار آن‌ها دقت می‌کنند تا سطح تماس پروتز با محیط بدن به گونه‌ای باشد که کمترین تأثیر را در ایجاد واکنش‌های منفی داشته باشد. در نهایت، با وجود پیشرفت‌های علمی در این زمینه، همچنان تحقیق و توسعه در حوزه پروتزها ادامه دارد تا بهترین مواد و طراحی‌ها برای کاهش عوارض و بهبود عملکرد درون‌کاشت‌ها در بدن انسان به دست آید[۱۱-۱۳]. پروتزهای ساخته شده از مواد معمولی ممکن است باعث پس‌زدن آنها از بدن شوند، استفاده از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت در تولید پروتزها موجب افزایش چسبندگی به استخوان شده و ویژگی‌های مکانیکی آنها را بهبود می‌بخشد. این نوع پروتزها به‌ویژه با پوشش‌های نانو، کمترین میزان شکستگی و پس‌زدگی را از خود نشان می‌دهند. از سوی دیگر، پروتزهای ارتوپدی با پوشش آنتی باکتریال نیز در حال تولید هستند[۱۵،۱۶].

ضرورت نانوفناوری در تولید پروتزها

سطح پروتزهای مصنوعی می تواند باعث فعال شدن سیستم ایمنی و عدم پذیرش آنها توسط بدن شود که این مورد خصوصاً در جراحی‌های ارتوپدی از اهمیت بالایی برخوردار است؛ بنابراین، در طراحی پروتزها تلاش می‌شود که سطوح آن‌ها حتی الامکان به گونه‌ای طراحی شوند تا ناهموار و دارای میکروساختارهایی شبیه به نانوساختار استخوان طبیعی باشد و بتواند شبیه‌سازی بافت طبیعی بدن را انجام دهند و به‌نوعی با بافت طبیعی همگن شود. همچنین ساختار متخلخل پروتزها به‌منظور تسهیل انتقال مواد ضروری برای رشد سلول‌ها ضروری به‌نظر می‌رسد این طراحی علاوه بر کاهش سطح تماس پروتز با بافت اصلی بدن احتمال پس زدن آن را نیز به میزان قابل توجهی کاهش خواهد داد[۱۷].

مطالعات نشان میدهند که در جراحی‌های ارتوپدی اعمال این تغییرات منتج به تحریک سلول‌های استئوبلاست که مسئول رشد و بازسازی استخوان هستند شده و به کاهش احتمال پس زدن پروتز کمک می‌کند. این نتایج، نشانگر اهمیت استفاده از نانوفناوری در بهبود ارتباط بین پروتز و بافت‌های بدن است[۱۷].

نانوپوشش‌های آنتی فونگال و آنتی باکتریال

یکی از چالش‌های اصلی در پروتزهای ارتوپدی، خطر عفونت است که می‌تواند منجر به شکست جراحی شود. نانوپوشش‌ها با خواص ضدعفونی کننده خود می‌توانند به کاهش این خطرات کمک کنند. این پوشش‌ها با استفاده از نانوذرات نقره، نانوذرات طلا یا نانولوله‌های کربنی، به سطح ایمپلنت اضافه می‌شوند و از رشد و تجمع باکتری‌ها جلوگیری می‌کنند[۱۸،۱۹].

تقویت ساختار و استحکام پروتز ها

استفاده از فناوری نانو در تقویت ساختار پروتز ها می‌تواند به طور قابل توجهی دوام و استحکام آن‌ها را افزایش دهد. نانوذرات یا نانولایه‌های

نازک که بر روی سطح پروتز ها قرار می‌گیرند، می‌توانند با افزایش خواص مکانیکی از فرسایش و سایش جلوگیری کرده و خطر ترک‌خوردگی و شکستگی آنها را بهبود بخشد و به افزایش طول عمر ایمپلنت‌ها کمک کنند. همچنین باعث تسهیل استئواینتگراسیون (فرآیند پیوستن استخوان به سطح پروتز) و تحریک سلول‌های استخوانی می گردند[۲۰].

چشم‌انداز آینده

از این رو، می‌توان گفت که پوشش نانوهیدروکسی آپاتیت بر روی پروتز ها در بهبود طراحی و عملکرد آنها در کاربردهای بالینی دارای نقشی کلیدی است. مواد زیست‌سازگاردر ابعاد نانو نسبت به انواعی که دارای ساختارماکرو هستند، سبب چسبندگی بهتر سلولی، افزایش دوام و تسریع فرآیند استخوان‌سازی می شوند که به نوبه خود موجب کاهش قابل توجه نرخ شکستگی و پس‌زدگی در پروتزها می شود.

به طور کلی، استفاده ازنانو هیدروکسی آپاتیت به عنوان پوشش دهنده پروتزها، هم به لحاظ بالینی و هم از نظر جنبه های علمی در مهندسی بافت، به عنوان یک پیشرفت مهم در علم پزشکی شناخته می‌شود.

نتیجه‌گیری

با وجود مزایای فراوان، هنوز چالش‌هایی مانند توانایی در کنترل دقیق خواص مکانیکی، تولید در مقادیر انبوه با هزینه پایین و ارزیابی بالینی طولانی‌مدت در این زمینه وجود دارد. با این حال، با پیشرفت فناوری‌های تولید و ارزیابی مواد، انتظار می‌رود که پروتزها بر پوشش نانوهیدروکسی آپاتیت در آینده نقش مهمی در درمان بیماری‌ها و بهبود کیفیت زندگی انسان‌ها ایفا نمایند.

منابع

1 Liu Y, Xu W, Liu S, Liu Z, Yan Z, et al. Effects of elastic modulus of porous implants on success rate of implant surgery – An in vivo study using miniature swine model. Materials & Design. 2024;239:112819. doi: 10.1016/j.matdes.2024.112819.
2 Marsell R, Einhorn TA. Discusses the biology of fracture healing, emphasizing the roles of vascularization and cellular activity. Injury. 2011;42(6): 551–555. doi:10.1016/j.injury.2011.03.031
3 Ding ZC, Lin YK, Gan YK, Tang TT. Molecular pathogenesis of fracture nonunion. J Orthop Translat. 2018;31;14:45-56. doi: 10.1016/j.jot.2018.05.002.
4 Stegen S, Van Gastel N, Carmeliet G. Bringing new life to damaged bone: the importance of angiogenesis in bone repair and regeneration. Bone. 2015 Jan;70:19-27. doi: 10.1016/j.bone.2014.09.017.
5 Cooper SL, Visser SA, Hergenrother RW, et al. Polymer. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, et al., editors. Biomaterial science: an introduction to materials in medicine. Elsevier Academic. 2004; 2: 67–79.
6 Hoveidaei AH, Sadat-Shojai M, Mosalamiaghili S, Salarikia SR, Roghani-Shahraki H, Ghaderpanah R, Ersi MH, Conway JD. Nano-hydroxyapatite structures for bone regenerative medicine: Cell-material interaction. Bone. 2024;179:116956. doi: 10.1016/j.bone.2023.116956.
7 Emamgholi A, Rahimi M, Kaka GR, Sadraie SH, Najafi S. Presentation of a novel model of chitosan- polyethylene oxidenanohydroxyapatite nanofibers together with bone marrow stromal cells to repair and improve minor bone defects. Iran J Basic Med Sci. 2015; 18:887-893.doi: 10.22038/ijbms.2015.5211.
8 Zheng Y, Wang L, Bai X, Xiao Y, Che J. Bio-inspired composite by hydroxyapatite mineralization on (bis)phosphonate-modified cellulose-alginate scaffold for bone tissue engineering. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2022;635:127958. doi:10.1016/j.colsurfa.2021.127958.
9 Mbarki M, Sharrock P, Fiallo M, ElFeki H. Hydroxyapatite bioceramic with large porosity. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2017;1;76:985-990. doi: 10.1016/j.msec.2017.03.097
10 Zhou H, Lee J. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. Acta Biomaterialia. 2011;7(7): 2769-2781. doi: 10.1016/j.actbio.2011.03.019.
11 Jin HH, Kim DH, Kim TW, Shin KK, Jung JS, Park HC. In vivo evaluation of porous hydroxyapatite/chitosan-alginate composite scaffolds for bone tissue engineering. International Journal of Biological Macromolecules. 2012;51(5):1079-1085. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2012.08.027.
12 Wang R, Ni S, Ma L, Li M. Porous construction and surface modification of titanium-based materials for osteogenesis: A review. Front Bioeng Biotechnol. 2022;25;10:973297. doi: 10.3389/fbioe.2022.973297.
13 Awasthi A, Saxena KK, Dwivedi RK. An investigation on classification and characterization of bio materials and additive manufacturing techniques for bioimplants, Materials Today: Proceedings. 2021;44(1):2061-2068. doi: 10.1016/j.matpr.2020.12.176.
14 Laschke MW, Strohe A, Menger MD, Alini M, Eglin D. In vitro and in vivo evaluation of a novel nanosize hydroxyapatite particles/poly(ester-urethane) composite scaffold for bone tissue engineering. Acta Biomater. 2010;6(6):2020-7. doi: 10.1016/j.actbio.2009.12.004.
15 Yang D, Jin Y, Ma G, Chen X, Lu F, Nie J. Fabrication and Characterization of Chitosan/PVA with Hydroxyapatite Biocomposite Nanoscaffolds. J Appl Polym Sci. 2008;110:3328 – 3335. doi: 10.1002/app.28829.
16 Teraoka K, Nonami T, Doi Y, Taoda H, Naganuma K, Yokogawa Y, Kameyama T. Hydroxyapatite implantation on the surface of pure titanium for orthopedic implants. Mater Sci Eng C. 2000;13:105-107. doi: 10.1016/S0928-4931(00)00183-1.
17 Smith WR, Hudson PW, Ponce BA, Rajaram Manoharan SR. Nanotechnology in orthopedics: a clinically oriented review. BMC Musculoskelet Disord. 2018;2;19(1):67. doi: 10.1186/s12891-018-1990-1.
18 Ghosh R, Das S, Mallick SP, Beyene Z. A review on the antimicrobial and antibiofilm activity of doped hydroxyapatite and its composites for biomedical applications. Mater Today Commun. 2022;31,103311. doi: 10.1016/j.mtcomm.2022.103311.
19 Cook SD, Thomas KA, Kay JF, Jarcho M. Hydroxyapatite-coated titanium for orthopedic implant applications. Clin Orthop Relat Res. 1988;232:225-243.
20 Sebastiammal S, Fathima ASL, Henry J, Wadaan MA, Mahboob S, et al. Synthesis, Characterization, Antibacterial, Antifungal, Antioxidant, and Anticancer Activities of Nickel-Doped Hydroxyapatite Nanoparticles. Fermentation. 2022, 8, 677. doi:10.3390/fermentation8120677.