

# **BIOMATERIAALIT PARODONTIITIN JA PERI-IMPLANTIITIN AIHEUTTAMIEN KUDOSVAURIOIDEN HOITON**

TkK-tutkielma

Turun yliopisto

Bioteknologian laitos

Biotekniikka

Huhtikuu 2024

Leevi Uitto

*Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu  
Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.*

TURUN YLIOPISTO

Bioteknologian laitos

UITTO LEEVI: Biomateriaalit parodontiitin ja peri-implantiitin aiheuttamien kudosisvaurioiden hoitoon

TkK-tutkielma, 24 s.

Biotekniikka

Huhtikuu 2024

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin Originality Check -järjestelmällä.

Parodontiitin ja peri-implantiitin aiheuttamia luukudosvaurioita yritetään hoitaa synteettisillä biomateriaaleilla tulehtuneiden hampaiden, proteesien ja leukaluun parantamiseksi. Kummatkin sairauksista ovat merkittäviä kansantauteja. Synteettisten biomateriaalien avulla pyritään mahdollistamaan luun kasvu ja korvaamaan tulehduksellisen luukadon myötä menetetty kudos. Synteettisiin biomateriaaleihin kuuluvat muun muassa erilaiset keraamit, polymeerit, metallit ja komposiitit. Nykyään hoidossa käytettävät biomateriaalit ovat autologisia siirteitä ja synteettisillä biomateriaaleilla pyritään korvaamaan ne. Autologiset siirteet saadaan muualta potilaan kehosta, mikä tarkoittaa toista leikkauspaikkaa ja siten epämukavuutta potilaalle. Ne voivat myös aiheuttaa kipua ja arpeutumista sekä altistaa tulehduksille. Kirjallisuuskatsauksen tutkimustulos on, että synteettiset biomateriaalit eivät ole osseointegratiivisilta, osteoinduktiivisilta tai osteogeenisiltä ominaisuuksiltaan läheskään yhtä hyviä kuin autologiset siirteet. Ne ovat kuitenkin lupaavia, jos esimerkiksi keraamista ja polymeeristä tehdään komposiitti tai valmistetaan hybridimateriaali yhdistämällä synteettinen materiaali kasvutekijöiden tai osteogeenisten kantasolujen kanssa. Tulosten perusteella voidaan päätellä, että yksittäisten materiaalien potentiaali on heikompi kuin monen materiaalin yhdistelmällä, vaikka yksittäistenkin materiaalien kohdalla on tapahtunut kehitystä. Synteettisten biomateriaalien teknologiaa on syytä kehittää ja keskittyä entistä enemmän eri synteettisten materiaalien muodostamiin komposiitteihin ja erityisesti hybridimateriaaleihin, jotta autologisten siirteiden tarve vähenisi.

Asiasanat

Biotekniikka, hammaslääketiede, parodontiitti, peri-implantiitti, luukato, biomateriaalit, synteettiset materiaalit

# Sisällys

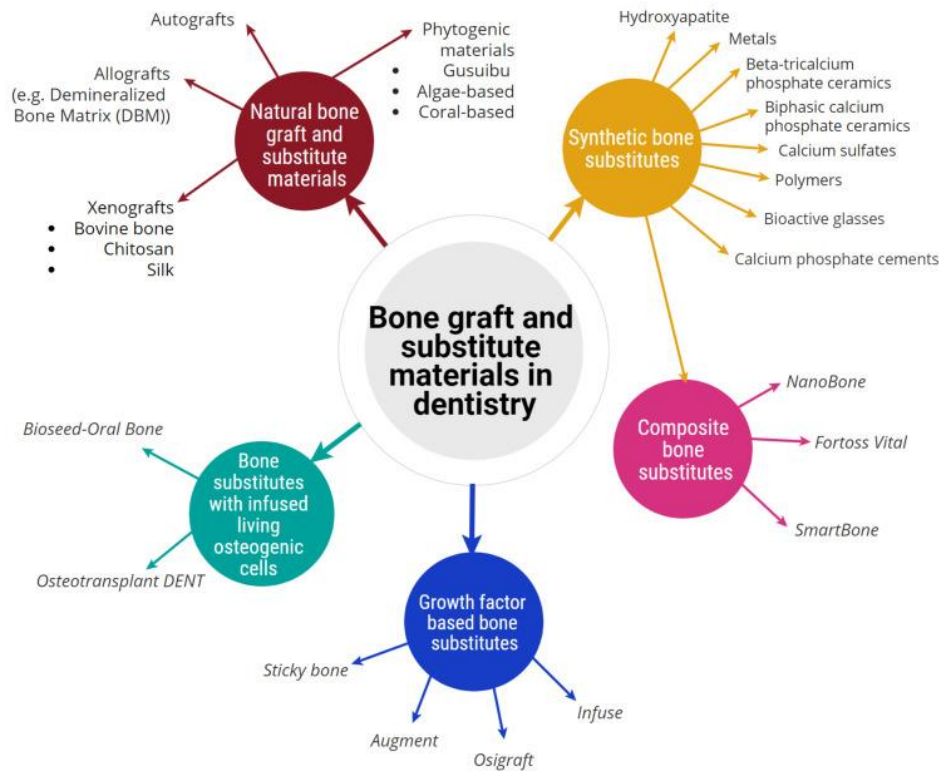
1 Johdanto.....	1
1.2 Parametrit ja metodit.....	4
2 Biokeraamit .....	5
2.1 Hydroksiapatiitti .....	6
2.2 Kalsiumfosfaattisementit.....	7
2.2.1 Trikalsiumfosfaatti .....	8
2.3 Kaksifaasiset kalsiumfosfaattikeraamit.....	9
2.4 Kalsiumsulfaatti .....	10
3 Bioaktiivinen lasi .....	11
4 Polymeerit .....	12
4.1 Polymaitohappo .....	12
4.2 Polyeetterieetteriketoni .....	13
4.3 Polymetyylimetakrylaatti .....	14
5 Metallit .....	15
6 Komposiitit .....	16
7 Yhteenveto .....	18
7.1 Lupaavimmat tutkimussuunnat .....	20
8 Lähdeluettelo .....	22

## 1 Johdanto

Parodontiitti on bakteerien aiheuttama suun tulehdussairaus, joka aiheuttaa hampaiden kiinnityskudosten vaurioita ja hoitamattomana hampaiden irtoamista sekä haittaa yleisterveydelle (Käypä hoito 2017). Peri-implantiitti on hammasimplantteja ympäröivien kudosten sairaus, jota aiheuttavat parodontiitin tapaan bakteerit (Koldsland ja muut 2022). Bakteerit muodostavat biofilmejä plakin muodossa hampaiden ja implanttien pinnoille ja levitessään mahdollistavat tulehdussairauksien leviämisen. Kummankin taudin altistavia tekijöitä ovat muun muassa tupakointi ja diabetes. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* ja *Treponema denticola* ovat keskeisiä parodontiittia aiheuttavia patogeenejä. (Käypä hoito 2019.)

Parodontiittia ja peri-implantiittia hoidetaan ensisijaisesti poistamalla hampaiden ja implanttien pinnalta biofilmit ja niitä ylläpitävät tekijät, kuten hammaskivi. Vaikean parodontiitin hoidossa voidaan tarvita antibioottikuuria tai leikkausta. (Käypä hoito 2017.) Peri-implantiitin aiheuttamat vauriot etenevät yleensä nopeammin kuin parodontiitin ja ovat laajempia (Koldsland ja muut 2022). Tämä voi johtua paradontaalisen kiinnityskudossäikeen (periodontal ligament, PDL) puuttumisesta, joka luonnollisessa hampaassa kiinnittää hampaan hammaskuoppaharjanteeseen (alveolar bone). Kirurgisissa toimenpiteissä valitaan resektiivinen tai rekonstruktiiivinen menetelmä ja näiden yhdistelmä on mahdollinen (Koldsland ja muut 2022).

Parodontiittia ja peri-implantiittia voidaan hoitaa rekonstruktiivisesti erilaisilla biomateriaaleilla. Kuvassa 1 esitellään luuvaurioiden hoidossa mahdollisesti käytettäviä materiaaleja. Biomateriaaleja on erilaisia ja ne voidaan jakaa muun muassa alkuperän mukaan. Autologiset siirteet ovat potilaan omasta kehosta saatuja siirteitä, joita käytetään paikkaamaan toisaalla esiintyneitä puutoksia. Allologiset siirteet tulevat toiselta saman lajin edustajalta ja vaativat enemmän käsittelyä hylkimisreaktioiden ehkäisemiseksi. Tähän kuuluu soluvapaan matriisin teko poistamalla solut. Toisten lajien edustajilta peräisin olevia siirteitä kutsutaan ksenologisiksi siirteiksi ja niiden käsittely on äärimmäisen tarkkaa ennen potilaaseen siirtämistä. Nämä materiaalit tulee puhdistaa orgaanisista komponenteista kuten proteiineista. Alloplastit ovat synteettistä alkuperää olevia materiaaleja, eikä niissä ole vieraita soluja. (Mancini ja muut 2021.) Autologiset siirteet ovat vielä nykyään muita vaihtoehtoja parempia niiden tarjoamien osteogeenisen, osteokonduktiivisen, osseointegratiivisen ja osteoinduktiivisen potentiaalin ansiosta (Zhao ja muut 2021). Tämä tutkielma keskittyy pitkälle edenneiden parodontiitin ja peri-implantiitin aiheuttamien luukudosvaurioiden hoitoon synteettisten materiaalien avulla.



Kuva 1. Hammaslääketieteessä käytössä olevia materiaalivaihtoehtoja luun korvaajiksi. Tutkielman kannalta olennaisimpia materiaaleja ovat oikeassa yläkulmassa mainitut synteettiset luunkorvikkeet sekä oikeassa alakulmassa mainitut komposiittiluunkorvikkeet. Kuvasta tutkielmassa esitellään hydroksiapatiitti,  $\beta$ -trikalsiumfosfaatti, kaksifaasinen kalsiumfosfaattikeraami, kalsiumsulfaatti, bioaktiivinen lasi, kalsiumfosfaattisementti, NanoBone, Fortoss Vital ja muita komposiitteja sekä eräitä metalleja ja polymeerejä. (Zhao ja muut 2021.)

Esimerkiksi allologisten siirteiden suurimpia heikkouksia on siirteen mahdollisesti aiheuttama immuunivaste potilaassa. Myös tautien välittyminen siirteen mukana on merkittävä huolenaihe. Yleisimmin käytettyjen biomateriaalien eli autologisten siirteiden ongelmia ovat toinen leikkaus muualta potilaan kehosta, sekundäärinen leikkauspaikan vammat, arpeutumisen mahdollisuus ja korkea hinta. Autologiset siirteet voivat myös altistaa tulehduksille, normaalia runsaammalle verenvuodolle ja kivulle, joiden vuoksi niitä käytetään yleensä vain pienempiin luun puutoksiin. (Zhao ja muut 2021.)

Jotta voitaisiin ymmärtää, miten biomateriaalit toimivat luun korvaajina, täytyy ymmärtää, miten luontainen luukudos toimii. Luun mineraaliosa on hydroksiapatiittia ja tästä syystä kalsiumia ja fosfaattia käytetään usein esimerkiksi biokeraameissa. Luun

orgaaninen osuus on pääasiassa tyypin 1 kollageeniä. Hammaskuoppaharjanteen luu toimii kuten luukudos muuallakin kehossa, jossa luusolut toistuvasti muokkaavat luun rakennetta. Osteoklastit hajottavat luuta ja osteoblastit rakentavat uutta luukudosta. Luukudos on huokoista, mikä mahdollistaa osteokonduktion, hyvän mekaanisen tuen ja laajan pinta-alan, mikä taas mahdollistaa verisuonten muodostumisen ja luun kasvun. (Zhao ja muut 2021.) Kuvassa 2 esitetään parodontaalisen luukatopaikan hoidon vaiheet. Kyseisessä kuvasarjassa kollagenoitu luusiirre on peräisin naudasta, mutta kuvasarja selkeyttää hyvin luusiirteiden käyttöä myös yleisellä tasolla.



Kuva 2. Parodontaalisen luukatopaikan hoito kollagenoidulla naudasta peräisin olevalla ksenologisella siirteellä ja toimenpiteen eri vaiheet (Mancini ja muut 2021).

## 1.2 Parametrit ja metodit

Luusiirteiden tehokkuuden mittaamiseen voidaan käyttää erilaisia metodeja. Esimerkiksi antimikrobiaalisten ja osteokonduktiivisten sekä muiden biologisten ominaisuuksien mittaaminen on olennaista. Näihin metodeihin kuuluvat esimerkiksi histologiset, radiologiset, hematologiset ja serologiset diagnostiset tekniikat (van Vugt ja muut 2016). Myös histomorfometrisiä menetelmiä on käytössä (Liu ja muut 2014).

Materiaalien biologiseen aktiivisuuteen vaikuttaa merkittävästi neljä tekijää. Osteogeneesi tarkoittaa uuden luukudoksen muodostumista osteoblastien toiminnan seurauksena. Osteokonduktio viittaa materiaalin kykyyn luoda bioaktiivinen kasvualusta isäntäsoluille. Osteoinduktio taas viittaa materiaalin kykyyn saada isännän kantasolut erikoistumaan

osteoblasteiksi. Osseointegraatio on termi, joka tarkoittaa luusiirteen kykyä sitoutua kemiallisesti luun pintaan. Tämä vaatii myös häiritsevien kuitumaisten kudosten poissaolon. (Zhao ja muut 2021.) Jotta käytetty materiaali onnistuisi regeneroimaan luuta, sen tulee estää pehmytkudoksien leviäminen luun alueelle, tarjota tukea luun muodostumiselle, estää bakteerien kasvu, olla mekaanisilta ominaisuuksiltaan riittävä normaalin rasituksen, kuten pureskelun kestämiseksi ja edistää kasvutekijöiden toimintaa.

Luunkorvikkeen vahvuus selvitetään usein mekaanisilla testeillä, joilla voidaan selvittää muun muassa materiaalin puristuslujuus. Kolmipistetaivutus on eräs mekaaninen testi, jossa kahden kiinteän tuen välille asetetaan näyte jonka keskelle kohdistetaan painetta, kunnes näyte antaa periksi (Oryan ja muut 2018.) Luunkorvikkeiden tulisi muistuttaa luonnollista luuta mahdollisimman hyvin. Esimerkiksi trabekulaarisen luun puristuslujuus on 0,1 ja 16 megapascalin väliltä ja kortikaalisen luun 130:n ja 200:n megapascalin väliltä (Alonso-Fernández ja muut 2023).

## 2 Biokeraamit

Biokeraamit ovat synteettisesti valmistettuja materiaaleja, jotka koostuvat useimmiten fosfaatista, kalsiumista ja muista epäorgaanisista aineista. Yleisellä tasolla biokeraamit tarjoavat parodontiitin tai peri-implantiitin aiheuttaman luukadon korjauksessa hyvän osteokonduktion ja bioyhteesopivuuden. Yleisesti biokeraamien rajoituksia ovat hauraus ja alhainen mekaaninen vahvuus. Varsinkin puristuslujuus on monien biokeraamien käyttöä rajoittava tekijä, mikä hampaiden kohdalla on yksi merkittävimmistä tekijöistä. (Zhao ja muut 2021.) Taulukossa 1 esitetään biokeraamien olennaisimpia vahvuuksia ja heikkouksia. Taulukossa on mukana myös bioaktiivinen lasi.



Taulukko 1. Tutkielmassa esiteltyjen eri biokeraamien ja bioaktiivisen lasin keskeisimpiä vahvuuksia ja heikkouksia biomateriaalina.

	Vahvuudet	Heikkoudet
HA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Luun mineraaliosa hydroksiapatiittia</li> <li>- Hydrofiilisyyden mahdollistaa vaskularisaation</li> <li>- Nanokoon HA mahdollistaa paremmat mekaaniset ominaisuudet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidas resorptio</li> <li>- Ionien puute</li> </ul>
CPC	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Itsestään kovettuminen</li> <li>- Muovattavuus (tahnamuodossa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tulehdus jos materiaali ei kovetu täysin</li> <li>- Solujen hidas adheesio</li> <li>- Pursuaminen ympäröivälle pehmytkudosalueelle</li> </ul>
$\beta$ -TCP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hoidon seuraaminen radio-opasiteetin avulla</li> <li>- Nopeampi absorptio (verrattain HA)</li> <li>- Resorpoituvuus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mekaaniset ominaisuudet (verrattain muihin keraameihin)</li> <li>- Osteokonduktiivisuus heikompi kuin HA:n</li> </ul>
CS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edullinen hinta</li> <li>- Osteoinduktiivisia ominaisuuksia</li> <li>- Muovattavuus (tahnamuodossa)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liian nopea resorptio</li> <li>- Riski tulehdukseen</li> <li>- Antibioottien käyttö</li> </ul>
BCP ceramic	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\beta</math>-TCP:n resorpoituvuus ja HA:n osteokonduktiivisuus</li> <li>- Osteoinduktiivisia ominaisuuksia</li> <li>- Paremmat mekaaniset ominaisuudet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Puristuslujuus kortikaalista luuta heikompi</li> </ul>
BAG	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antimikrobiaaliset ominaisuudet</li> <li>- Täysin resorpoituva</li> <li>- Ioneilla rikastaminen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mekaaniset ominaisuudet</li> </ul>

HA=hydroksiapatiitti, CPC=kalsiumfosfaattisementti,  $\beta$ -TCP= $\beta$ -trikalsiumfosfaatti, CS=kalsiumsulfaatti, BCP ceramic=kaksifaasiset kalsiumfosfaattikeraamit, BAG=bioaktiivinen lasi

## 2.1 Hydroksiapatiitti

Hydroksiapatiitti (HA) koostuu pääosin kalsiumista ja fosfaatista ja on yleisimmin käytettyjä biokeraameja luukadon hoitoon. Sitä esiintyy luonnossa esimerkiksi levissä ja koralleissa sekä kaikkien selkärankaisten luissa. Synteettinen HA muistuttaa luun epäorgaanista osuutta kemialliselta koostumukseltaan hyvin ja bioyhteensopivuuden lisäksi sillä on luonnollista luuta muistuttava makrohuokoinen rakenne, mikä mahdollistaa hyvän osteokonduktion. HA on myös hydrofiilinen, mikä auttaa verisuonten muodostumisessa

luukatopaikalle. Sitä on saatavilla lohkojen, kiilojen ja rakeiden muodossa. (Zhao ja muut 2021.)

Synteettisen HA:n heikkouksiin kuuluu sen sisältämien ionien puute, millä on merkittävää vaikutusta erinäisiin biomekaanisiin reaktioihin. Suuri kalsiumin määrä suhteessa fosfaatin määrään sekä kiteisyys saavat HA:n myös resorpoitumaan hitaammin. HA on myös mekaanisilta ominaisuuksiltaan heikko. (Zhao ja muut 2021.)

Synteettinen HA on enimmäkseen käytössä kohteissa, joissa kuormitus on vähäistä johdettua sen matalasta mekaanisesta vahvuudesta. Sitä käytetään myös implanttien pinnoitteena ja ulkoisissa kiinnitysnastoissa (Zhao ja muut 2021). HA:ta käytetään nykyään myös erilaisten polymeerien kanssa komposiittina, mutta tällöin on havaittu komposiitin puristuslujuuden heikkenevän sitä enemmän, mitä suurempi osa komposiitista on HA:ta. HA:n kanssa komposiitin muodostavana polymeerinä voidaan käyttää esimerkiksi polylaitohappoa (polylactic acid, PLA). (Alonso-Fernández ja muut 2023.)

Kehityssuuntana on nanokoon HA, joka muistuttaisi paremmin luonnollista luuta biomekaanisilta ominaisuuksiltaan. Tällä tavoitellaan nopeampaa vastetta ulkopuolisiin ärsykkeisiin, bioaktiivisten molekyylien hallittua vapautumista, parantunutta aineiden kuljetusta luukatopaikalle ja enemmän luonnollista luuta muistuttavaa solunulkopuolista tilaa. Solujen adheesio ja osteogeenisten kantasolujen erilaistuminen on tehostunut suuremman pinta-alan vaikutuksesta ja jakautuminen on tehokkaampaa. Nanokoko edistää myös materiaalin tiivistymistä ja näin parantaa materiaalin mekaanisia ominaisuuksia, kuten murtolujuutta. Vaikka nanokoon HA on merkittävä kehitys muihin HA:n muotoihin verrattuna, lisätutkimuksia tarvitaan ennen sen laajempaa käyttöönottoa. (Zhao ja muut 2021.)

## 2.2 Kalsiumfosfaattisementit

Kalsiumfosfaattisementit (Calcium Phosphate Cements, CPCs) ovat biomateriaaleja, joita on saatavilla muovattavan kitin ja ruiskutettavan tahnan muodossa. Ne ovat yleisesti kahden tai kolmen komponentin muodostamia systeemejä. Komponentteihin kuuluvat vähintään vesi- ja jauhekomponentti. Jauhekomponentti sisältää sintrattua kalsiumfosfaattimateriaalia. Hydroksiapatiitti ja  $\alpha$ -trikalsiumfosfaatti ovat tähän yleisiä vaihtoehtoja. Materiaalin toimintaperiaate on sekoittaa komponentit keskenään ja pursottaa

muodostunut tahna luukatopaikalle, jossa tahna kovettuu. Tahnan kovettuessa materiaalin pinnalle saostuu kiteistä kalsiumfosfaattimateriaalia. (Xie ja muut 2012.)

Kalsiumfosfaattisementtien etuja ovat hyvä bioyhteensopivuus, osteokonduktio, muovattavuus ja itsestään kovettuminen. Muovattavuuden ansiosta tahnan tai kitin muodossa olevalla kalsiumfosfaattisementillä voidaan täyttää luukatopaikka täysin. (Zhao ja muut 2021.)

Kalsiumfosfaattisementtien heikkouksia ovat hauraus ja hidas solujen kiinnittyminen. Varsinkin veto- ja leikkausvoimien suhteen materiaali ei ole kestävä. Tämä rajoittaa niiden käytön kohteisiin, joihin kohdistuu vähäisiä voimia. Tämä on yhdistävä tekijä myös HA:lla ja bioaktiivisella lasilla. Kalsiumfosfaattisementtejä käytetäänkin kliinisessä hammaslääketieteessä hammasimplantologiassa, täyteaineena luukatopaikoissa ja luumurtumien rekonstruktiossa. Huolenaiheita aiheuttaa myös materiaalin pursuaminen ympäröiviin kudoksiin. Hidas solujen kiinnittyminen johtuu kalsiumfosfaattisementtien makrohuokoisen rakenteen puutteesta. Makrohuokoisen rakenteen puute vaikuttaa myös nesteiden vaihtumiseen. Jos kalsiumfosfaattisementti ei kovetu täysin, seurauksena voi olla tulehdusreaktio. (Zhao ja muut 2021.)

Tuoreissa tutkimuksissa on yritetty vähentää kalsiumfosfaattisementtien heikkouksia esimerkiksi esivalmistettujen 3D-tulostettujen CPC-kehikkojen avulla. Kehikot (scaffolds) tarjoavat soluille bioaktiivisen alustan, jolla kasvaa. Kalsiumfosfaattisementtien tehokkuutta on pyritty parantamaan käyttämällä erilaisia mekanismeja materiaalin pursotuksessa. (Zhao ja muut 2021.)

Kalsiumfosfaattisementtien osteokonduktiivista potentiaalia on tutkimuksissa yritetty parantaa rikastamalla materiaalia eri ioneilla. Näin voidaan tehdä myös bioaktiivisen lasin kanssa. Esimerkiksi piitä ja strontiumia on käytetty kalsiumfosfaattisementtien rikastamiseen. Osteoinduktiivista potentiaalia on yritetty parantaa kasvutekijöiden ja kantasolujen yhdistämisellä kalsiumfosfaattisementtiin. Bioaktiivisuutta on yritetty parantaa bioaktiivista lasia lisäämällä. (Zhao ja muut 2021.)

### 2.2.1 Trikalsiumfosfaatti

Trikalsiumfosfaattia (Tricalcium Phosphate, TCP) esiintyy kahdessa eri kristallografiassa muodossa, jotka ovat  $\alpha$ - ja  $\beta$ -muoto. Verrattuna HA:han  $\beta$ -TCP on nopeampi

biohajoavuudeltaan ja absorptioltaan, mikä johtuu pienemmästä kalsiumin määrästä suhteessa fosfaattiin. Sen resorpoituvuus on hyvä verrattuna myös naudasta peräisiin oleviin ksenologisiin luusiirteisiin. TCP:n hyviin puoliin kuuluvat esimerkiksi alhainen immunogeenisyys, osteokonduktiivisuus ja makrohuokoisuus. Makrohuokoisuus mahdollistaa osteogeenisten solujen kiinnittymisen materiaalin pintaan ja vaskularisaation. Tämä ominaisuus on yhteinen HA:lla ja TCP:llä. Ominaisuus, joka erottaa TCP:n muista biokeraameista on sen radio-opasiteetti, mikä mahdollistaa hoidon kehityksen seurannan. (Zhao ja muut 2021.)

TCP:n makrohuokoisella rakenteella on myös huonoja puolia, nimittäin sen mekaaniset ominaisuudet ovat heikot, varsinkin puristuslujuuden osalta, kuten myös HA:n tapauksessa. Tästä seuraa, että TCP:tä ei voida käyttää luunkorvikkeena, mutta sitä voidaan hyödyntää luukatopaikkojen osittain resorpoituvana täyteaineena. Sen osteokonduktiivisuus ei ole kuitenkaan samalla tasolla HA:n kanssa. (Zhao ja muut 2021.)  $\beta$ -TCP:n potentiaali luun regeneroitumisessa on verrattavissa erään tutkimuksen mukaan jäädytyskuivattuun allologiseen luusiirteeseen, jäädytyskuivattuun proteiineista puhdistettuun allologiseen luusiirteeseen sekä joihinkin autologisiin materiaaleihin (Nakajima ja muut 2007).

### 2.3 Kaksifaasiset kalsiumfosfaattikeraamit

Kaksifaasiset kalsiumfosfaattikeraamit koostuvat hydroksiapatiitista ja  $\beta$ -trikalsiumfosfaatista. Näiden materiaalien yhdistämisellä pyritään saavuttamaan  $\beta$ -TCP:n hyvä resorpoituvuus ja HA:n osteokonduktiivisuus. Materiaalit yhdistämällä on saavutettu parempi luun regeneroituvuus ja paremmat mekaaniset ominaisuudet kuin kumpikaan materiaaleista yksistään voisi tarjota. Osteokonduktiivisuutta ja resorpoituvuutta pystytään hallitsemaan muuttamalla HA:n ja  $\beta$ -TCP:n suhdetta. Kaksifaasisien kalsiumfosfaattikeraamien puristuslujuus on kuitenkin kortikaalisen luun puristuslujuutta heikompi. (Zhao ja muut 2021.) Kaksifaasisilla kalsiumfosfaattikeraameilla on saavutettu hammaskuoppaharjanteen luun täysi paraneminen kahdessa vuodessa. Sillä on potentiaalia luunkorvikkeeksi osteokonduktion ja osteoinduktiivisten prosessien kautta. (Suneelkumar ja muut 2008.)

## 2.4 Kalsiumsulfaatti

Kalsiumsulfaattia on saatavilla erikokoisina pelletteinä. Kalsiumsulfaatit viittaavat kuumennettavaan kipsiin, joka muodostaa alfa-hemihydraattina tunnetun kiteisen rakenteen. Kipsimateriaali on ennen kuumennusta jauhemaisessa muodossa. Kalsiumsulfaatin toimintaperiaatteessa on samankaltaisuuksia kalsiumfosfaattisementtien kanssa. Kun jauhemainen hemihydraatti yhdistetään vesikomponentin kanssa, muodostuu helposti käsiteltävä tahna, jolla voidaan täyttää luukatopaikka. Luukatopaikat voivat olla kooltaan ja muodoltaan vaihtelevia. Luun regeneraatioon kalsiumsulfaattia on käytetty ennen kehikoina sen osteokonduktiivisen potentiaalin takia. (Zhao ja muut 2021.) Kalsiumsulfaatti on kuitenkin huonompi materiaalivaihtoehto kehikon valmistamiseen verrattuna kalsiumfosfaatteihin. Tämä johtuu kalsiumsulfaatin liian nopeasta resorptiosta, jolloin se ei tarjoa tarvittavaa tukea luun muodostumiselle. (Cheng ja muut 2021.) Viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet kalsiumsulfaatilla olevan myös osteoinduktiivisia ominaisuuksia. Nämä ominaisuudet johtuvat paikallisesta luun mineralisaatiosta, mikä johtuu pH:n alenemisestä. Osteoinduktiiviset molekyylit vapautuvat tämän tapahtuman seurauksena. (Kumar C ja muut 2013.)

Kalsiumsulfaatin muita etuja ovat hyvä bioyhteensopivuus, osteokonduktio, edullinen hinta, hyvä saatavuus, lyhyt kovettumisaika sekä hyvä muovattavuus. Sen huonoihin puoliin kuuluu verrattain suuri riski infektoihin ja tulehduksiin. Niiden takia kalsiumsulfaatteihin sekoitetaan usein antibiootteja vähentämään haittavaikutuksia. (Zhao ja muut 2021.) Kalsiumsulfaatin omat antimikrobiaaliset ominaisuudet ovat siis huonot.

Perinteisesti sylki ja veri ovat hankaloittaneet kalsiumsulfaattien rutiininomaista käyttöä hammaslääketieteessä, mutta 2010-luvulla tätä ongelmaa yritettiin ratkaista kehittämällä siitä kaksifaasinen muoto. Tämä muoto sisälsi hydroksiapatiittia noin kolmasosan ja mahdollisti kalsiumsulfaatin kovettumisen kehon nesteiden läsnä ollessa. Tämä edistysaskel on mahdollistanut kalsiumsulfaatin käyttöönoton muun muassa kirurgisien vikojen hoidossa, luuaukkojen täyteaineena, hammaskuoppaharjanteen korkeuden ylläpidossa ja furkaatiovaurioiden korjaamisessa. (Zhao ja muut 2021.) Kalsiumsulfaattia on myös käytetty eräässä tutkimuksessa esteenä epiteelisolujen levittäytymiselle luun paikalle (Maragos ja muut 2002).

### 3 Bioaktiivinen lasi

Bioaktiiviset lasit ovat ryhmä synteettisiä silikaattipohjaisia biomateriaaleja, joita on saatavilla hiukkasten muodossa tai komposiittina polymeerin kanssa (Zhao ja muut 2021; Alonso-Fernández ja muut 2023). Niiden alkuperäinen rakenne koostui piin, natriumin, kalsiumin ja fosforin oksideista. Nykyään vakaammat versiot sisältävät myös kaliumin, magnesiumin ja boorin oksideja. Bioaktiivisen lasin suurimpia etuja ovat antimikrobiaalinen vaikutus, mikä on huomattava hyöty suun bakteerimäärää ajatellen. Se tarjoaa myös hyvän osteokonduktion ja on bioyhteensopiva. Se on rakenteeltaan huokoinen ja täysin resorpoituva. (Zhao ja muut 2021.)

Bioaktiivinen lasi on mekaanisilta ominaisuuksiltaan huono. Sen murtolujuus on pieni ja hauraus suuri. Näistä syistä biolasien käyttö on rajoittunut vähäisen kuormituksen alueille samoin kuin HA. (Zhao ja muut 2021.) Komposiitin osana biolasin käyttöalueet ovat laajemmat kuten keraamienkin tapauksessa.

Bioaktiivisen lasin toiminta implantaation aikana perustuu pii-ionien kykyyn huuhtoutua ja kerääntyä muodostaen hydroksiapatiittia lasin päästessä kosketuksiin elimistön nesteiden kanssa. HA muodostuu bioaktiivisen lasin pinnalle ja mahdollistaa näin osteogeenisten kantasolujen kiinnittymisen. (Zhao ja muut 2021.)

Bioaktiivista lasia on tutkimuksissa rikastettu eri ioneilla, jotka ovat vaikuttaneet materiaalin ominaisuuksiin. Esimerkiksi hopealla rikastamalla bioaktiivisen lasin antimikrobiaaliset ominaisuudet ovat parantuneet. Ionien hallittu vapautuminen vaikutti *Porphyromonas gingivalis*-, *Prevotella intermedia*- ja *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* -mikrobien toimintaan. Kyseiset mikrobit ovat keskeisiä parodontaalikudosten vahingoittamisessa ja sairauksien kehittymisessä. Bioaktiivista lasia voidaan rikastaa myös sinkillä, jonka vaikutuksesta biofilmien muodostuminen vähenee. (Zhao ja muut 2021.) Bioaktiivisen lasin on myös havaittu edistävän osseointegraatiota, kun sitä on puhallettu hankaavina partikkeleina implanttien pinnoille eläinkokeissa. Antimikrobiaaliset ominaisuudet ovat pääasiassa seurausta lasin sisältämien ionien liukenemisestä, jolloin paikallinen osmolaarisuus ja pH kasvavat. (Abushahba ja muut 2023.)

## 4 Polymeerit

Biomateriaaleina synteettiset polymeerit voidaan jakaa kahteen kategoriaan, jotka ovat hajoavat ja hajoamattomat. Ryhmää polymeerejä, joita yleisimmin käytetään luun regeneraatiossa, kutsutaan alifaattisiksi polyestereiksi. Tähän ryhmään kuuluu esimerkiksi polymaitohappo. Näiden materiaalien huomattavimmat edut ovat matala immunogeenisyys, hallittu resorptio, muovattavuus, huokoisuus, kestävyys ja fysiokemiallinen rakenne. (Zhao ja muut 2021.) Hallitulla resorptiolla ja kestävyydellä voidaan varmistaa, että luun muodostumiseen vaadittava tuki on saatavilla ja materiaali kestää normaalia rasitusta, kuten pureskelua. Hallittu resorptio ja kestävyys ovat ominaisuuksia, joita keraamit pystyvät harvoin tarjoamaan. Huokoisuus on ominaisuus, joka tarjoaa tilaa vaskularisaatiolle ja uuden kudoksen kasvulle (Pilipchuk ja muut 2015).

Synteettisten polymeerien heikkouksia luun korvikkeina ovat esimerkiksi luusolujen heikko kiinnittymiskyky materiaalin pintaan ja osteokonduktio (Zhao ja muut 2021). Polymeerien kiinnittymiskykyyn vaikuttaa huomattavasti pintajännitys ja ristisiltojen (cross-linking) määrä vaikuttaa fysiokemiallisiin ominaisuuksiin (Kaur ja Thakur 2022). Huolenaiheena on hajoavien synteettisten polymeerien kohdalla happamat hajoamistuotteet, jotka voivat vaikuttaa ympäröivän kudoksen pH-arvoon. Näiden takia niiden käyttö hammaslääketieteessä on rajoittunutta. Eläinkokeet ovat antaneet vaihtelevia tuloksia synteettisten polymeerien käytöstä luun korvikkeina. Joissakin tapauksissa ongelmia ei synny, mutta toisissa seurauksena on tulehdus. (Zhao ja muut 2021.)

### 4.1 Polymaitohappo

Polymaitohappo eli PLA on biopolymeeri, jonka Yhdysvaltojen elintarvike- ja lääkevirasto FDA hyväksyi vuonna 1970 tulla suoraan kontaktiin ihmiskehon nesteiden kanssa. Se on bioyhteensopiva, edullinen ja biohajoava biomateriaali, joka ei ole myrkyllinen tai karsinogeeninen. Näiden ominaisuuksien lisäksi sitä on helppo valmistaa ja sen mekaaniset ominaisuudet toimivat hyvin hammaslääketieteen tarpeissa. (Alonso-Fernández ja muut 2023.)

PLA:sta valmistettuja tuotteita on käytetty erilaisissa tehtävissä, kuten kalvoina, bioabsorpoituvina implantteina ja kudosteknologisissa sovelluksissa kuten kehikkoina. Näiden lisäksi siitä on voitu tehdä tikkejä. (Alonso-Fernández ja muut 2023.) 3D-tulostettu PLA-pohjainen biopolymeeri osoitti eräässä tutkimuksessa parantunutta solujen erikoistumista ja lisääntymistä materiaalin huokosten ollessa halkaisijaltaan 200 µm (Zhao ja muut 2021). PLA hajoaa hydrolyysin kautta ja hajoamistuotteet poistetaan virtsan ja normaaliin solun toimintojen kautta (Alonso-Fernández ja muut 2023).

PLA:lla on omat heikkoutensa biomateriaalina. Esimerkiksi se hajoaa hitaasti ja luusolujen affiniteetti materiaalin pintaan on heikko. Se on myös hydrofobinen ja kontaktissa ympäröiviin kudoksiin voi aiheuttaa tulehdusreaktion. (Alonso-Fernández ja muut 2023.) Muiden alifaattisten polymeerien tapaan PLA:n happamat hajoamistuotteet voivat vaikuttaa ympäröivän kudoksen pH-arvoon (Zhao ja muut 2021). PLA:n heikkouksia voidaan parantaa valmistamalla siitä ja erilaisista biokeraamivaihtoehdoista komposiitti.

#### 4.2 Polyeetterieetteriketoni

Polyeetteri eetteriketoni eli PEEK on polymeeri, jolla on lupaavia ominaisuuksia hammaslääketieteen sovelluksissa. PEEK ei resorroidu, vaan jää sellaisenaan asennuspaikalle, kuten metalliset implantit. Se on bioyhteensopiva eikä ole osoittanut mutageenistä, sytotoksista, karsinogeenistä tai immunogeenistä toimintaa. PEEK-materiaalia on saatavilla puolikiteisessä muodossa. (Alexakou ja muut 2019.)

PEEK:in vahvuuksiin materiaalina kuuluvat sen bioyhteensopivuuden lisäksi heikko liukoisuus ja reaktiivisuus. Heikosta liukoisuudesta on etua suun kosteissa olosuhteissa. Sen kulutuksen kestävyys on vertailukelpoinen metallien kanssa. Puolikiteisessä muodossa PEEK ei ole yhtä hauras kuin jotkin kiteisessä muodossa esiintyvät materiaalit. PEEK on kimmokertoimeltaan samaa luokkaa kuin hammasluu, mikä voi johtaa abutmenttihammaksiin ja sementointirajapintaan kohdistuvien jännitysten vähenemiseen. (Alexakou ja muut 2019.)

PEEK on bioinertistä luonteestaan johtuen rajoittunut osteokonduktiivisilta ominaisuuksiltaan, mikä voi vaikuttaa osseointegraatioon implantoinnin jälkeen (Han ja muut 2019). PEEK on myös tiedetysti aiheuttanut erälle potilaalle allergisen reaktion. Heikon



osteokonduktiivisuuden takia luun ja PEEK:in rajapinta voi olla vuorovaikutukseltaan vähäistä. Tähän ongelmaan on esitetty ratkaisuksi muun muassa hydroksiapatiitilla pinnoittaminen ja komposiitin luominen. Kalsiumfosfaattipohjaisten biomateriaalien lisääminen nähdään hyvänä mahdollisuutena. (Alexakou ja muut 2019.) Myös materiaalin pinnan karkeudella on merkitystä solujen kiinnittymisen kannalta (Han ja muut 2019).

#### 4.3 Polymetyylimetakrylaatti

Polymetyylimetakrylaatti eli PMMA on polymeeri, jolla väitetään olevan potentiaalia korvata epäorgaanisia laseja hammaslääketieteen sovelluksissa. Mikroaaltovalmistettu puristusmuovattu ja lämpökovetettu PMMA on ympäristöystävällinen ja taloudellisesti järkevä tapa tuottaa sitä hammasproteeseja varten. (Kaur ja Thakur 2022.)

PMMA:n vahvuuksiin biomateriaalina kuuluvat sen pieni tiheys, mekaaniset ominaisuudet, optinen läpinäkyvyys sekä ultraviolettikestävyys. Sen bioyhteensopivuus on myös hyvä. Sitä käytetään muun muassa luusementtinä ja täyteaineena. Yksi huomionarvoisista käyttökohteista on implantin kiinnitysmateriaalina luuhun. (Kaur ja Thakur 2022.) Bioyhteensopivuutta ja antimikrobiaalisia ominaisuuksia voidaan parantaa lisäämällä kopolymeerejä tai täyte- ja lisäaineita. PMMA:lla on kyky mukautua ympäristönsä muotoon ja muodostaa mekaanisia sidoksia implanttien kanssa. Se on myös itsekovettuva materiaali. (Oryan ja muut 2018.)

PMMA:n heikkouksiin kuuluvat olematon bioaktiivisuus ja vähäinen kiinnittyminen luuhun, jota olisi muokattava biologisesti (Oryan ja muut 2018). Se myös värjäytyy PEEK-materiaalia nopeammin suussa (Alexakou ja muut 2019). PMMA:n heikkouksia on mahdollista vähentää valmistamalla siitä komposiitti esimerkiksi hydroksiapatiitin tai trikalsiumfosfaatin kanssa. Myös fosfaattipohjaiset lasit ovat mahdollisia komposiittimateriaalin luomiseksi. Verihiutalerikas plasma (platelet-rich plasma, PRP) on yksi materiaali-vaihtoehto PMMA:han lisättäväksi. PRP on biohajoava, bioaktiivinen, bioyhteensopiva ja sillä on sekä osteokonduktiivisia että osteoinduktiivisia ominaisuuksia. (Oryan ja muut 2018.)

## 5 Metallit

Metalleja on käytetty hammaslääketieteessä pitkään. Tunnetuimpien käyttökohteiden joukossa on hammasimplanteissa käytettävät titaaniruuvit. Metallien huomattavimpia etuja ovat hyvä mekaaninen vahvuus, korroosion kestävyys sekä bioyhteensopivuus. Nykyisin on ymmärretty metalli-ionien merkitys luun terveyden ylläpitämisessä ja osteogeenisiin stimuloinnissa. Esimerkiksi sinkin, piin, magnesiumin ja strontiumin merkitykseen on havahduttu. (Zhao ja muut 2021.)

Nykyään metalleja on saatavilla myös verkkoina ja membraaneina. Nikkelititaaniseoksesta valmistettu membraani on tutkimuksissa estänyt fibroblastien ja epiteelisolujen pääsyn luukatopaikalle, mutta silti mahdollistanut vaskularisaation. Osteogeeniset kantasolut pääsivät myös selektiivisesti membraanin läpi luukatopaikalle. Näihin tuloksiin päästiin 50–125 mikrometrin halkaisijan huokoskoolla. (Zhao ja muut 2021.) Nikkelititaaniseoksella on myös hyvä kimmomoduuli ja se toimii ensisijaisesti rakenteellisena osana, johon solut pystyvät kiinnittymään. Myös luusolujen erikoistuminen ja jakautuminen on mahdollista membraanin ansiosta. Titaanimembraaneja on käytetty yhdessä autologisten siirteiden kanssa vakauttamaan niitä asennusvaiheessa. (Zhao ja muut 2021.)

Titaaninikkelimembraanien huonoihin puoliin lukeutuu tarve toiselle leikkaukselle ja pehmytkudoksien mahdollinen vahingoittuminen, jonka seurauksena voi esiintyä niiden irtoamista. Metallien tulevaisuus biomateriaaleina vaikuttaa kuitenkin lupaavalta. Uusi magnesiumipohjainen biomateriaali on potentiaalinen vaihtoehto luukadon hoitoon. Kyseinen materiaali on valmistettu lähes puhtaasta magnesiumista ja 30 prosenttia magnesiumia sisältävästä strontiumseoksesta. Se on osoittautunut soveltuvan hyvin suurilla mekaanisilla voimilla kokeville alueille. Hydroksiapatiittiin, trikalsiumfosfaattiin ja kalsiumsulfaatteihin verrattuna uusi materiaali osoitti parantunutta bioyhteensopivuutta ja antimikrobiaalisia ominaisuuksia. Parannuksia oli havaittavissa myös puristus- ja vetolujuuksessa. (Zhao ja muut 2021.)

## 6 Komposiitit

Komposiitit ovat kahden tai useamman eri aineen yhdistelmiä, joilla pyritään yhdistämään komponenttien hyvät puolet ja minimoimaan heikkoudet. Esimerkiksi mekaanisia ja osteokonduktiivisia ominaisuuksia on mahdollista parantaa yhdistämällä kaksi tai useampi materiaali. Hyvä esimerkki komposiitista on jonkin biokeraamin, kuten HA:n ja jonkin polymeerin, kuten PLA:n yhdistelmä. Myös bioaktiivista lasia ja  $\beta$ -TCP:tä on käytössä. (Alonso-Fernández ja muut 2023.)

Komposiitteja voidaan käyttää parantamaan autologisten materiaalien käyttömahdollisuuksia. Niitä voidaan yhdistää luuytimen kanssa tai niitä voidaan käyttää luun morfogeenisten proteiinien (bone morphogenic protein, BMP) kuljettajina. Näin toimiessaan komposiitit parantavat autologisten siirteiden osteokonduktiota ja osteoinduktiota. Komposiitit vaikuttavat lupaavilta materiaaleilta kliinisten tutkimusten perusteella ja niistä voi olla jopa autologisten siirteiden korvaajiksi. (Zhao ja muut 2021.)

Fortoss Vital<sup>TM</sup> on yleisesti käytetty komposiitti, joka koostuu kalsiumsulfaattimatriisista ja  $\beta$ -TCP:stä ja sitä on saatavilla tahnana. Siinä ei ole mukana polymeerikomponenttia, vaan se koostuu kahdesta keraamista. Hyviin ominaisuuksiin kuuluvat muovattavuus, osteokonduktio, osteoinduktio, huokoinen rakenne, hyvä solujen kiinnittyminen pintaan ja täysi resorpoituminen. Osteokonduktioon vaikuttaa materiaalin pinnan negatiivinen varaus, joka vetää BMP-kasvutekijöitä ja kudostuotetta puoleensa. Tämä johtaa osteoblastien kerääntymiseen luukatopaikalle. Kovettumisen jälkeen materiaali toimii myös membraanina päästäten selektiivisesti lävitseen osteogeeniset solut ja pitämällä luun regeneroitumista häiritsevät epiteelisolut poissa. Heikkouksiin kuuluu kovettumisen hidastuminen materiaalin päästessä kontaktiin veren kanssa. Fortoss Vital<sup>TM</sup>-materiaalia on käytetty onnistuneesti esimerkiksi implanttien kunnostuksessa ja hammaskuoppaharjanteen muokkaukseen. (Zhao ja muut 2021.)

NanoBone<sup>TM</sup> on komposiittimateriaali, joka koostuu nanokiteisestä hydroksiapatiitista ja piidioksidista. Piidioksidi mahdollistaa autologisten proteiinien kiinnittymisen materiaalin pintaan. NanoBone<sup>TM</sup> vahvuuksia ovat suuri murtolujuus, mekaaninen vahvuus ja hyvin huokoinen rakenne. Materiaali on todella nopea integroitumaan kudoksiin ja eläinkokeissa on havaittu täysi luun regeneroituminen kahdeksassa kuukaudessa. Se myös resorpoituu täysin. Ihmiskokeista on positiivisia tuloksia hammaskuoppaharjanteen korkeuden

säilymisestä ennallaan, kun materiaalia käytettiin. Verihiutalerikkaan fibriinin kanssa yhdessä käytettynä materiaali voi nopeuttaa luun regeneroitumista ja parantaa uuden luun laatua ja määrää. (Zhao ja muut 2021.)

Komposiitteja voidaan valmistaa nykyään 3D-tulostamalla. HA ja PLA ovat tässä yleisesti käytettyjä komponentteja. HA toimii näissä komposiiteissa jauhemaisena komponenttina, jota sekoitetaan PLA:han vaihtelevissa suhteissa. Tutkimukset osoittavat komposiitin puristuslujuuden heikentyvän HA:n osuuden kasvaessa. Komposiitin soveltumiseen luukatopaikalle mekaanisten ominaisuuksien puolesta vaikuttaa merkittävästi polymerin sitkeyden ja keraamin haurauden tasapainottaminen. (Alonso-Fernández ja muut 2023.) Eräässä tutkimuksessa kuitenkin havaittiin  $\beta$ -TCP:n lisäämisen PLA:han parantavan komposiitin puristuslujuutta verrattuna pelkkään PLA-matriisiin. Tutkimuksessa pelkän PLA:n puristuslujuudeksi ilmoitettiin 258 megapascalialia ja 10 prosenttia  $\beta$ -TCP:tä sisältävän komposiitin puristuslujuudeksi 310 megapascalialia. Kun komposiitti oli 30 prosenttisesti  $\beta$ -TCP:tä puristuslujuudeksi ilmoitettiin 349 megapascalialia. Tutkimuksessa käytettiin mekaanista testilaitetta. (Kwon ja muut 2018.) Toisessa tutkimuksessa pelkästä PLA:sta koostuvan kehikon puristuslujuudeksi ilmoitettiin 44,02 megapascalialia ja HA:n osuuden komposiitista ollessa 30 prosenttia puristuslujuus putosi 29,68 megapascalialiin. Kun HA:n osuus komposiitista oli puolet, puristuslujuus oli tippunut 14,22 megapascalialiin. Tulokset saatiin mekaanisella testillä. (Zhang ja muut 2021.)

On huomioitava, että komposiitin hajoamisnopeus kasvoi HA:n osuuden kasvaessa. Tämä johtuu sen hydrofiilisyydestä, koska veden absorboiminen kiihdyttää hajoamisprosessia. HA voi myös vähentää PLA:n mahdollisia haittavaikutuksia. Tämä johtuu kalsiumista ja fosfaatista, joilla on kyky estää tulehdusreaktioita. HA:lla on kyky neutraloida PLA:n happamia hajoamistuotteita ja näin edistää komposiitin toimintaa elimistössä. HA-partikkelien koko ja jakautuminen matriisiin vaikuttaa komposiitin toiminnan onnistumiseen. Nanokoon HA on osoittautunut paremmaksi kuin mikrokoon, johtuen sen samasta koosta verrattuna luonnollisissa luissa esiintyvään HA:han. Partikkelien parempi jakautuminen PLA-matriisissa vaikuttaa kiinnittymismahdollisuuksiin. Biokeraamiset kehiöt yksistään tai polymeerimateriaaliin yhdistettynä ovat osoittaneet samantasoista luun kasvua verrattuna naudasta peräisin olevaan proteiineista puhdistettuun luumineraaliin. 3D-tulostetut kehiöt ovat osoittautuneet myös samasta materiaalista perinteisin menetelmin valmistettuja kehiökoja paremmiksi luun regeneroinnissa. (Alonso-Fernández ja muut 2023.)

## 7 Yhteenveto

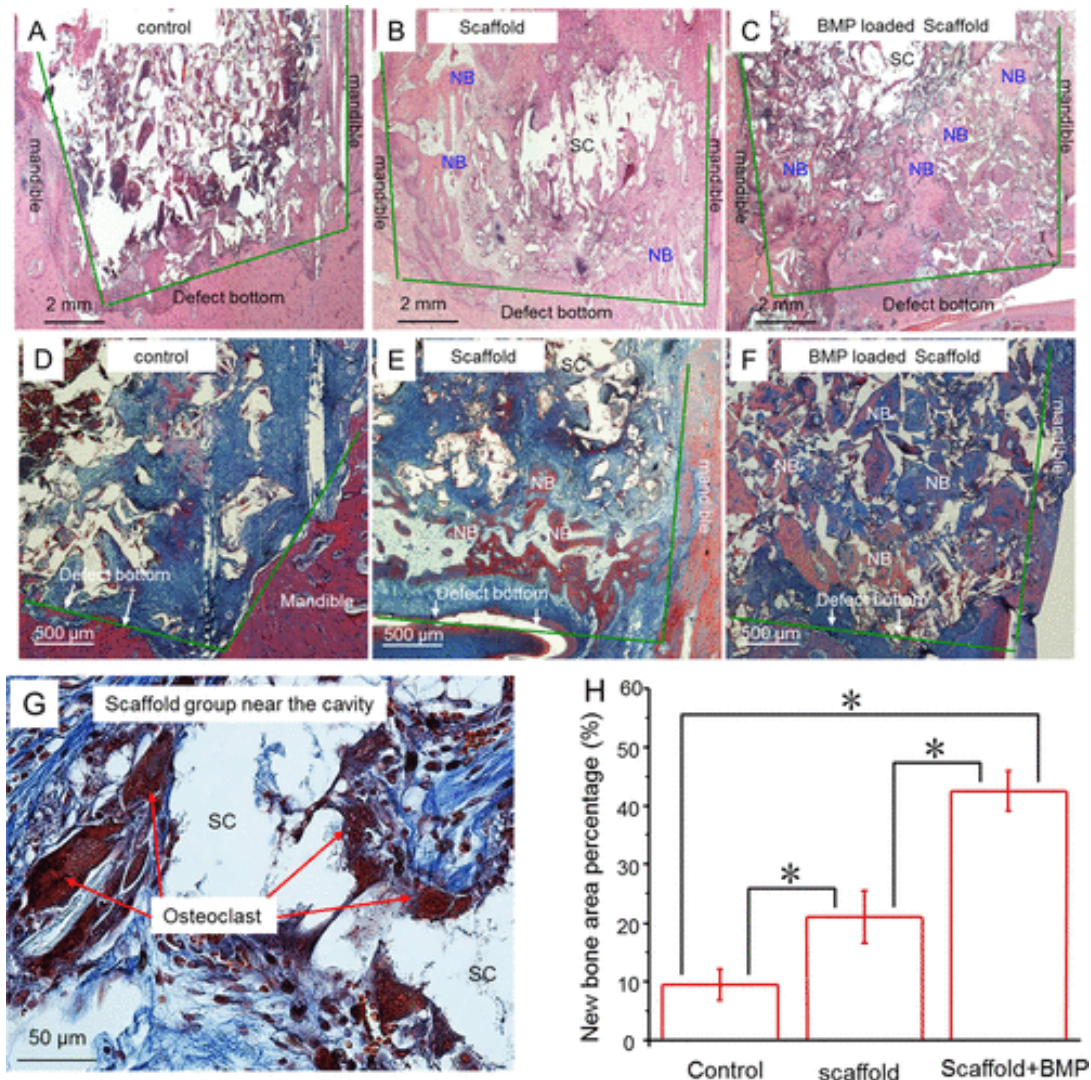
Luunkorvikkeiden tärkeimpiä tehtäviä on alussa tarjota tukea alueella, jolla esiintyy luukatoa ja myöhemmin uuden luun kasvun aktivointi. Luun regeneroitumisen kannalta tärkeitä seikkoja ovat kehikon rakenne ja materiaalin fysiokemialliset ominaisuudet. Optimaalinen resorpoituva materiaali hajoo suurin piirtein samaa vauhtia kuin uutta luuta rakentuu, kuitenkin siten, että kudosten kasvulle jää tilaa ja kehikko tarjoaa tarvittavaa tukea.

Synteettiset luunkorvikkeet pyrkivät vastaamaan nykyisten käytetyimpien eli autologisten siirteiden aiheuttamiin ongelmiin. Synteettisillä luunkorvikkeilla voidaan välttää ylimääräinen kipu potilaalle, mutta kaikki markkinoilla olevat synteettiset materiaalit jäävät edelleen autologisten siirteiden jälkeen. Autologiset siirteet nimittäin omaavat kaikki neljästä biologisesta ominaisuudesta. Mekaanisesti vahvan ja huokoisen rakenteen, joka mahdollistaisi osseointegraation ja verisuonten muodostumisen on osoittautunut hankalimmaksi ongelmaksi ratkaista synteettisiä materiaaleja kehitettäessä (Zhao ja muut 2021).

Yksittäiset synteettiset materiaalit tuskin tarjoavat parodontiitin ja peri-implantiitin aiheuttamien luukudosvaurioiden hoitoon ratkaisua. Vaikka esimerkiksi nanokiteinen HA on edistysellisempi materiaali kuin mikrokoon HA, materiaalit ovat komposiitteina lupaavampia. On hyvä muistaa, että yksittäisten materiaalien välillä on huomattavia eroja osteokonduktion ja osteoinduktion kohdalla. Osteoinduktiivisia ominaisuuksia löytyy kalsiumsulfaateilta ja kaksifaasisilta kalsiumfosfaattikeraameilta. Osteokonduktioltaan parhaimpia materiaaleja ovat yleisesti keraamit, mutta hydroksiapatiitti on parhaimmistoa. Myös bioaktiivisen lasin osteokonduktio on huomattava. On syytä muistaa, että hampaan mineraaliosa koostuu hydroksiapatiitista.

Kuvassa 3 on nähtävissä kasvutekijöiden merkitys uuden luun kasvulle. Kuvassa verrataan kontrollia, komposiittikehikkoa ja kasvutekijällä rikastettua komposiittikehikkoa toisiinsa uuden luun muodostumisen suhteen. Uuden luun muodostuminen määritettiin pinta-alan perusteella histomorfometrisesti. Kontrollina kuvassa toimii pelkkä luuvaurio ilman materiaalia. Kehikko koostuu poly( $\epsilon$ -kaprolaktoni) -polymeeristä ja hydroksiapatiitti nanopartikkeleista. Kasvutekijäkehikko on sama kehikko, mutta sisältää BMP-2 kasvutekijää. (Liu ja muut 2014.) Kuvasta voidaan huomata, että pehmytkudosta esiintyy

myös kasvutekijällä rikastetun komposiitin kohdalla, joten yksi tulevaisuuden kehityssuunta voisi olla hyödyntää epiteelisolujen kasvua rajoittavaa resorpoituvaa tai ei-resorpoituvaa membraania kehikon lisäksi.



Kuva 3. Uuden luun muodostuminen kontrollin, komposiittikehikon ja kasvutekijöillä rikastetun komposiittikehikon välillä. Uusi luu näkyy vaaleanpunaisena, pehmytkudos sinisenä ja tulehduskudos tummanruskeana. (Liu ja muut 2014.)

Kasvutekijöiden merkitystä luun kasvulle ei voi tulevaisuudessa jättää huomiotta. Taulukossa 2 on esitetty erään tutkimuksen tulokset, missä verrattiin eri materiaalien mekaanisia ominaisuuksia toisiinsa. Käytettyä testinä toimi kolmipistetaivutus ja testin kohteena oli rottien eturaajat, joita oli hoidettu eri materiaaleilla. Kontrollina testissä toimi luuvaurio ilman hoitoa ja materiaaleina autologinen siirre, PMMA-polymeeri, verihiutalegeeli

(PG) ja PMMA-PG-komposiitti. (Oryan ja muut 2018.) Kyseisestä taulukosta voidaan havaita, että komposiitti ei tuota parhaita tuloksia, mikä saattaa selittyä PMMA:n olemattomalla bioaktiivisuudella. On huomion arvoista, että tutkimuksessa ei käytetty keraamin, polymeerin ja kasvutekijämateriaalin muodostamaa komposiittia, mikä olisi voinut tuottaa mielekkäämpiä tuloksia.

Taulukko 2. Luusiirteiden toimivuuden testaaminen mekaanisen vahvuuden perusteella (muokattu kuvasta Oryan ja muut 2018).

Three point bending test criteria	Defect (1)	Autograft (2)	PMMA (3)	PG (4)	PMMA-PG (5)
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD
Maximum load (N)	20.00 $\pm$ 3.53	34.80 $\pm$ 4.80 <sup>b</sup>	25.00 $\pm$ 3.54	31.20 $\pm$ 4.10	27.60 $\pm$ 3.71
Stress (N/mm <sup>2</sup> )	2.83 $\pm$ 0.50	4.93 $\pm$ 0.68 <sup>c</sup>	3.54 $\pm$ 0.50	4.42 $\pm$ 0.59	3.89 $\pm$ 0.50
Strain (%)	4.99 $\pm$ 0.49	3.69 $\pm$ 0.26 <sup>d</sup>	4.53 $\pm$ 0.41	3.81 $\pm$ 0.26	4.14 $\pm$ 0.53
Stiffness (N/mm)	24.88 $\pm$ 2.52	57.82 $\pm$ 3.83 <sup>e</sup>	34.60 $\pm$ 3.98	50.96 $\pm$ 2.61	40.1 $\pm$ 3.60

PG: Platelet gel; PMMA: Polymethylmethacrylate; SD: Standard deviation

## 7.1 Lupaavimmat tutkimussuunnat

Parodontiitti ja peri-implantiitti ovat merkittäviä kansantauteja ja esimerkiksi diabetespotilaiden määrän kasvaessa riski sairastua parodontiittiin kasvaa (Käypä hoito 2019). Lisätutkimukset ja edistysaskeleet materiaalien teknologiassa edistävät siis monien ihmisten terveyttä ja siten elämänlaatua. Taulukossa 3 on esitetty kaikkien tutkielmassa esiteltyjen materiaaliluokkien keskeisimpiä vahvuuksia ja heikkouksia. Yksittäisten materiaalien kehittämisen voidaan nykyään ajatella tuottavan melko marginaalisia tuloksia ja siten ei kuuluisi lupaavimpiin tutkimussuuntiin lähitulevaisuudessa. Tästä huolimatta niiden kehittämisen merkitys tulee todennäköisesti kasvamaan kauempana tulevaisuudessa, kun yhdistelmäateriaalien optimointi siirtyy takaisin yksittäisten komponenttien ominaisuuksien kehittämiseen.

Taulukko 3. Materiaaliluokkien yleisimmät vahvuudet ja heikkoudet.

	Vahvuudet	Heikkoudet
Keraamit	- Osteokonduktio - Bioyhteensopivuus	- Mekaaninen vahvuus - Hauraus
Polymeerit	- Resorptio - Muovattavuus - Kestävyyt	- Huono solujen adheesio - Osteokonduktio - Mahdolliset hajoamistuotteet
Metallit	- Mekaaninen vahvuus - Bioyhteensopivuus	- Vahingot pehmytkudoksille - Ei resorpoitu
Komposiitit	- Mekaaniset ominaisuudet - Biologinen aktiivisuus (osteokonduktio, antimikrobiaaliset ominaisuudet)	- Ominaisuuksien tasapainottaminen monimutkaista
Kasvutekijöillä rikastetut materiaalit	- Paras biologinen aktiivisuus - Mekaaniset ominaisuudet	- Monimutkaisuus verrattuna yksittäisiin ja komposiittimateriaaleihin

Lupaavimpia tutkimussuuntia tulevaisuudessa on monen biomateriaalin yhteiskäyttö. Kasvutekijöiden ja esimerkiksi verihiutalegeelin merkitys on huomattava ja on tärkeää huomioida luun regeneraatio kokonaisuutena ja sen aikaa vievä luonne. Paras tapa saavuttaa alusta loppuun luotettava ja tehokas luun regeneraatio on yhdistää keraami, polymeeri ja kasvutekijät. Komposiitti kuljettaisi kasvutekijät suoraan ongelma-alueelle ja edistäisi luusolujen toimintaa paikallisesti. Tällaisella materiaalilla taattaisiin jo alussa hyvä tuki ja pehmytkudoksien kasvun ehkäisy sekä myöhemmässä vaiheessa biologinen tehokkuus ja materiaalin sopiva resorptioaika. Erityisen lupaava materiaaliyhdistelmä saataisiin yhdistämällä aiemmin mainittujen kanssa resorpoituva kalvo, mikä estäisi pehmytkudoksien leviämistä entisestään. Esimerkiksi metalleista valmistetut kalvot eivät toimisi yhtä hyvin, koska ne tulisi poistaa myöhemmin. Infektioiden ehkäisemiseksi antimikrobiaaliset ominaisuudet tulisi olla hyvät. Uusien teknologioiden kohdalla on syytä kiinnittää huomiota myös taloudelliseen tehokkuuteen ja tarkastella potilaan hoitotarvetta tapauskohtaisesti.

Lupaava materiaaliyhdistelmä parodontiitin ja peri-implantiitin hoitoon olisi esimerkiksi bioaktiivisesta lasista, polymaitohaposta ja BMP-kasvutekijöistä koostuva yhdistelmä-materiaali. PLA:sta valmistettua kalvoa voitaisiin lisäksi hyödyntää epiteelisolujen leviämisen ehkäisemisessä. Esimerkki on yksi monista vaihtoehdoista ja komponenttien mekaanisten ja biologisten ominaisuuksien tasapainottaminen keskenään on kriittisessä asemassa. Bioaktiivinen lasi ja PLA ovat kuitenkin lupaavimpien vaihtoehtojen joukossa,



koska bioaktiivinen lasi muodostaa hydroksiapatiittia tullessaan kosketuksiin kehon nesteiden kanssa ja omaa hyvät antimikrobiaaliset ominaisuudet. Näistä on erityisesti hyötyä hampaan koostumus ja suun bakteerimäärä huomioiden. PLA taas on jo pitkän ajan tunnettu ja luotettava biomateriaali. Tulehdusongelmien välttämiseksi lupaavin suuntaus materiaalin koostumuksen suhteen on valita valmiiksi kiinteä kehikko. Pursotettavissa materiaaleissa on riski päätyä pehmytkudoksille ja aiheuttaa ärsytystä.

## 8 Lähdeluettelo

- Alexakou, E., Damanaki, M., Zoidis, P., Bakiri, E., Mouzis, N., Smidt, G. & Kourtis, S. (2019) PEEK High Performance Polymers: A Review of Properties and Clinical Applications in Prosthodontics and Restorative Dentistry. *Eur J Prosthodont Restor Dent* **27**:113–121.
- Alonso-Fernández, I., Haugen, H. J., López-Peña, M., González-Cantalapiedra, A. & Muñoz, F. (2023) Use of 3D-printed polylactic acid/bioceramic composite scaffolds for bone tissue engineering in preclinical in vivo studies: A systematic review. *Acta Biomater* **168**:1–21.
- Cheng, K., Zhu, W., Weng, X., Zhang, L., Liu, Y., Han, C. & Xia, W. (2021) Injectable tricalcium phosphate/calcium sulfate granule enhances bone repair by reversible setting reaction. *Biochem Biophys Res Commun* **557**:151–158.
- Han, X., Yang, D., Yang, C., Spintzyk, S., Scheideler, L., Li, P., Li, D., Geis-Gerstorfer, J. & Rupp, F. (2019) Carbon Fiber Reinforced PEEK Composites Based on 3D-Printing Technology for Orthopedic and Dental Applications. *J Clin Med* **8**:240.
- Kaur, H. & Thakur, A. (2022) Applications of poly(methyl methacrylate) polymer in dentistry: A review. *2nd Int Conf Funct Mater Manuf Perform ICFMMP-2021* **50**:1619–1625.
- Koldslund, O., Damgaard, C. & Stavropoulos, A. (2022) Peri-implantiitin hoito. *Suom Hammaslääkäri* **4**:28–35.

- Kumar C, Y, K B, N., Menon, J., Patro, D. K. & B H, B. (2013) Calcium sulfate as bone graft substitute in the treatment of osseous bone defects, a prospective study. *J Clin Diagn Res JCDR* **7**:2926–2928.
- Kwon, D. Y., Park, J. H., Jang, S. H., Park, J. Y., Jang, J. W., Min, B. H., Kim, W.-D., Lee, H. B., Lee, J. & Kim, M. S. (2018) Bone regeneration by means of a three-dimensional printed scaffold in a rat cranial defect. *J Tissue Eng Regen Med* **12**:516–528.
- Käypä hoito (2017) Hampaan kiinnityskudossairaus (parodontiitti) <<https://www.kaypahoito.fi/xmedia/khp/khp00126.pdf>>. (luettu 17.11.2023)
- Käypä hoito (2019) Parodontiitti <<https://www.kaypahoito.fi/hoi50086>>. (luettu 17.11.2023)
- Liu, X., Zhao, K., Gong, T., Song, J., Bao, C., Luo, E., Weng, J. & Zhou, S. (2014) Delivery of growth factors using a smart porous nanocomposite scaffold to repair a mandibular bone defect. *Biomacromolecules* **15**:1019–1030.
- Mancini, L., Romandini, M., Fratini, A., Americo, L. M., Panda, S. & Marchetti, E. (2021) Biomaterials for Periodontal and Peri-Implant Regeneration. *Materials* **14**:3319.
- Maragos, P., Bissada, N. F., Wang, R. & Cole, B. P. (2002) Comparison of three methods using calcium sulfate as a graft/barrier material for the treatment of Class II mandibular molar furcation defects. *Int J Periodontics Restorative Dent* **22**:493–501.
- Nakajima, Y., Fiorellini, J. P., Kim, D. M. & Weber, H. P. (2007) Regeneration of standardized mandibular bone defects using expanded polytetrafluoroethylene membrane and various bone fillers. *Int J Periodontics Restorative Dent* **27**:151–159.
- Oryan, A., Alidadi, S., Bigham-Sadegh, A. & Moshiri, A. (2018) Healing potentials of polymethylmethacrylate bone cement combined with platelet gel in the critical-sized radial bone defect of rats. *PLOS ONE* **13**:e0194751.
- Pilipchuk, S. P., Plonka, A. B., Monje, A., Taut, A. D., Lanis, A., Kang, B. & Giannobile, W. V. (2015) Tissue engineering for bone regeneration and osseointegration in the oral cavity. *Dent Mater Off Publ Acad Dent Mater* **31**:317–338.

- Suneelkumar, C., Datta, K., Srinivasan, M. R. & Kumar, S. T. (2008) Biphasic calcium phosphate in periapical surgery. *J Conserv Dent JCD* **11**:92–96.
- van Vugt, T., Geurts, J. & Arts, J. (2016) Clinical Application of Antimicrobial Bone Graft Substitute in Osteomyelitis Treatment: A Systematic Review of Different Bone Graft Substitutes Available in Clinical Treatment of Osteomyelitis. *BIOMED Res Int* **2016**:6984656.
- Xie, C., Lu, H., Li, W., Chen, F.-M. & Zhao, Y.-M. (2012) The use of calcium phosphate-based biomaterials in implant dentistry. *J Mater Sci Mater Med* **23**:853–862.
- Zhang, B., Wang, L., Song, P., Pei, X., Sun, H., Wu, L., Zhou, C., Wang, K., Fan, Y. & Zhang, X. (2021) 3D printed bone tissue regenerative PLA/HA scaffolds with comprehensive performance optimizations. *Mater Des* **201**:109490.
- Zhao, R., Yang, R., Cooper, P. R., Khurshid, Z., Shavandi, A. & Ratnayake, J. (2021) Bone Grafts and Substitutes in Dentistry: A Review of Current Trends and Developments. *Mol Basel Switz* **26**:3007.