

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده مهندسی شیمی و مواد
رشته مهندسی مواد گرایش مواد مرکب

پایان نامه کارشناسی ارشد

ساخت بایونانو کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت/هیالورونیک اسید / پلی وینیل الکل به عنوان فیلر استخوانی

نگارنده: ارمغان نوربخش

استاد راهنما

دکتر آرش یزدانی

استاد مشاور

دکتر فائزه عطری

بهمن ۱۳۹۶

شماره: ۹۶،۲۴۳
تاریخ: ۹۶،۱۱،۱۷

باسمه تعالی



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم ارمان نوربخش با شماره دانشجویی ۹۴۱۸۳۴۴ رشته مهندسی مواد گرایش مواد مرکب (کامپوزیت) تحت عنوان ساخت بایونانو کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت/هیالورونیک اسید/ پلی وینیل الکل به عنوان فیلر استخوانی که در تاریخ ۱۳۹۶/۱۱/۱۱ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار گردید به شرح ذیل اعلام می گردد:

قبول (با درجه: خیلی خوبه) <input checked="" type="checkbox"/>	مردود <input type="checkbox"/>
نوع تحقیق: نظری <input type="checkbox"/>	عملی <input checked="" type="checkbox"/>

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبۀ علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر آرش یزدانی	استادیار	
۲- استاد راهنمای دوم	—	—	—
۳- استاد مشاور	دکتر فائزه عطری	استادیار	—
۴- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر مصطفی حاجیان حیدری	استادیار	
۵- استاد ممتحن اول	دکتر اسماعیل سلیمی	استادیار	
۶- استاد ممتحن دوم	دکتر مریم شجاعی بهآباد	استادیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:

تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

۹۶،۱۱،۱۷

تصیر: در صورتی که کسی مردود شود حداکثر یکبار دیگر (در مدت مجاز تحصیل) می تواند از پایان نامه خود دفاع نماید (دفاع مجدد نباید زودتر از ۴ ماه برگزار شود).



تقدیم به:

و تو ای مادر، ای شوق زیبایی نفس کشیدن

ای روح مهربان هستی ام

تو رنگ شادی هایم شدی و لحظه ها را با تمام وجود از من دور کردی و

عمری هستی ها را به جان خریدی تا اکنون توانستی طعم خوش

پیروزی را به من پخشانی...

به پاس تعبیر عظیم و انسانی شان از کلمه ایثار و از خودگذشتگی

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودشان که در این سردترین روزگار ان بهترین پشتیبان است

به پاس قلب های بزرگشان که فریاد رس است و سرگردانی و ترس در پناهشان به شجاعت می گراید

و به پاس محبت های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

این مجموعه را به پدر و مادر عزیزم تقدیم می کنم.

پاس‌گزاری...

باتقدیر و تشکر شایسته از استاد فرهیخته جناب آقای دکتر آرش یزدانی که همواره راهنما و راه‌گشای اینجانب

در اتمام و اکمال پایان‌نامه بوده‌اند.

ارمغان نور بخش

بهمن ۱۳۹۶

تعهد نامه

اینجانب **ارمغان نوربخش** دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته مهندسی مواد دانشکده مهندسی شیمی و مواد دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه **ساخت بایونانو کامپوزیت هیدروکسی آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی وینیل الکل به عنوان فیلر استخوانی** تحت راهنمایی دکتر آرش یزدانی متعهد می شوم .

- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام «دانشگاه صنعتی شاهرود» و یا «Shahrood University of Technology» به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول اخلاقی رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ ۱۳۹۶/۱۱/۱۱

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

بدن انسان شبکه پیچیده‌ای از ارگان‌ها و بافت‌های مختلف با عملکرد مشخص است. عوامل مختلفی همچون بالا رفتن سن تحولات زیادی در بدن رخ می‌دهد که منجر به آسیب دیدن بافت‌ها و یا مختل شدن عملکرد عادی آن‌ها می‌شود. یکی از اصلی‌ترین این بافت‌ها استخوان است. با توجه به ساختار کامپوزیتی استخوان طبیعی، با طراحی مواد کامپوزیتی پلیمر-سرامیک می‌توان داربست ایده‌آلی برای مهندسی بافت استخوان به‌منظور افزایش خواص مکانیکی، بیولوژیکی و فیزیکی به دست آورد. داربست‌ها معمولاً دارای ساختار متخلخل مشابه زمینه خارج سلولی‌اند و به‌عنوان چارچوب و پشتیبان برای سلول‌ها عمل می‌کنند تا سلول‌ها بتوانند به آن‌ها متصل شوند و به رشد و تکثیر و تمایز بپردازند و درنهایت بتوانند زمینه خارج سلولی را ترشح نمایند. همچنین داربست به‌عنوان یک حامل برای سلول‌ها، فاکتورهای رشد و سایر بیومولکول‌ها عمل می‌کند. یک داربست باید بتواند ساختار و خواص بافت انسانی را تقلید کند تا فرآیند ایجاد بافت را کنترل و هدایت نماید. انتخاب نانویوکامپوزیت پلیمر-سرامیک زیست‌تخریب‌پذیر برای کاربردهای مهندسی بافت، به علت ساختار بایونانو بودن آن، نقش مهمی در تنظیم سلول‌ها دارد. علم مهندسی بافت ترکیبی از بیولوژی مولکولی و مهندسی مواد است. تخریب سریع و فعالیت زیستی خوب این بایونانوکامپوزیت‌ها، آن‌ها را به یک ماده مناسب برای کاربردهای پزشکی تبدیل کرده است. هدف از این پژوهش، ساخت بایونانوکامپوزیت هیدروکسی‌آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی‌وینیل‌الکل به‌عنوان فیلر استخوانی است. نانویوکامپوزیت موردنظر از طریق روش ریخته‌گری تهیه گردید. آزمون FTIR، استحکام فشاری ضربه‌ای، SEM و XRD از نمونه‌ها گرفته شد و نتایج آن موردبررسی قرار گرفت. نتایج FTIR تشکیل ترکیب شیمیایی جدیدی را نشان نداده است. استحکام فشاری ضربه‌ای نشان داد نمونه‌ی حاوی هیدروکسی‌آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی‌وینیل‌الکل/ژلاتین بیشترین مقدار عددی را به خود اختصاص داده است. بررسی آنالیز میکروساختاری SEM تشکیل داربست برای نمونه شامل هیدروکسی‌آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی‌وینیل‌الکل/ژلاتین را نشان می‌دهد که درصد تخلخل‌ها، اندازه‌ی تخلخل‌ها و متصل بودن آن‌ها حاکی از مناسب بودن این نمونه برای

کاربردهای مهندسی بافت است. آنالیز XRD آمورف بودن نمونه را مشخص می کند و با توجه به شباهت نمودار XRD استخوان طبیعی می توان از این کامپوزیت به عنوان پرکننده ی استخوان استفاده کرد.

کلمات کلیدی: هیدروکسی آپاتیت-هیالورونیک اسید-پلی وینیل الکل-ژلاتین-داربست-پرکننده ی استخوان

فهرست

فصل ۱: مقدمه	۲
۱-۱- مهندسی بافت استخوان	۲
۲-۱- خودترمیمی در استخوان‌ها	۳
۳-۱- انواع پرکننده‌های استخوانی	۵
۴-۱- اهمیت پرکننده‌های استخوانی	۹
۵-۱- کامپوزیت کردن سیمان‌ها با استفاده از افزودنی‌های مختلف	۱۰
فصل ۲: تئوری تحقیق و مروری بر مقالات پیشین	
مقدمه	۱۴
۱-۲- بایومواد	۱۴
۲-۲- بایوسرامیک	۱۷
۳-۲- ساختار استخوان	۲۰
۴-۲- داربست‌ها	۲۱
۱-۴-۲- انواع داربست‌ها	۲۶
۵-۲- سیمان‌های استخوانی	۲۷
۱-۵-۲- تقسیم‌بندی سیمان‌های کلسیم فسفاتی	۳۰
۲-۵-۲- کاربردهایی از سیمان فسفات کلسیمی	۳۱
۳-۵-۲- خواص لازم جهت کاربردهای کلینیکی	۳۵
۶-۲- هیدروکسی‌آپاتیت	۳۷
۱-۶-۲- موارد مورداستفاده از محصولات هیدروکسی‌آپاتیت در پزشکی	۳۹
۷-۲- پلیمرهای طبیعی زیست‌تخریب پذیر	۴۰
۱-۷-۲- روش‌های موجود برای تولید پلیمرهای طبیعی	۴۱

۴۱انواع پلیمرهای طبیعی
۴۲۸-۲ هیالورونیک اسید
۴۲۱-۸-۲ منابع هیالورونان
۴۵۲-۸-۲ کاربردهای اولیه پزشکی هیالورونیک اسید
۴۶۱-۲-۸-۲ کاربردهای زیست پزشکی هیالورونان چشم پزشکی
۴۶۲-۲-۸-۲ جراحی ارتوپدی و روماتولوژی
۴۷۳-۲-۸-۲ درماتولوژی و جراحی پلاستیک
۴۷۴-۲-۸-۲ رهاسازی دارو
۴۷۵-۲-۸-۲ قلب و عروق
۴۸۶-۲-۸-۲ استفاده و بررسی رایج پزشکی
۴۹۳-۸-۲ هیالورونیک اسید به عنوان پرکننده پوستی
۴۹۹-۲ پلی وینیل الکل
۵۳۱۰-۲ ژلاتین
۵۵۱۱-۲ اهمیت استفاده از Gel-PVA-HA-HAp
۵۶۱۲-۲ کامپوزیت های Gel-PVA-HA-HAp
فصل ۳: مواد و روش انجام آزمایش	
۶۶۱-۳ مواد اولیه مصرفی
۶۶۲-۳ تولید کامپوزیت
۶۷۳-۳ آماده سازی نمونه ها
۶۹۴-۳ آزمون ها
فصل ۴: نتایج و بحث	
۷۲۱-۴ آزمون FTIR

- ۴-۲- آزمون استحکام فشاری ضربه‌ای.....۷۸
- ۴-۳- آزمون SEM.....۷۸
- ۴-۵- آزمون پراش اشعه ایکس.....۸۵
- ۴-۶- جمع بندی.....۸۷

فصل ۵: نتیجه‌گیری و پیشنهادات

- ۵-۱- نتیجه‌گیری.....۹۰
- ۵-۲- پیشنهادات.....۹۰
- منابع و مراجع.....۹۲

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱ خودترمیمی در استخوان [۴]..... ۴
- شکل ۱-۲ خودترمیمی در یک ماده مصنوعی (پلیمر خودترمیم شونده) [۴]..... ۵
- شکل ۱-۲ ساختار استخوان انسان [۲۰]..... ۲۱
- شکل ۲-۲ طرح کلی یک داربست متخلخل [۱۷]..... ۲۷
- شکل ۳-۲ نمایی از پر کردن عیوب ستون فقرات توسط سیمان استخوانی [۱]..... ۳۱
- تصویر ۱-۲ نمایی از کاربرد سیمان کلسیم فسفاتی در جراحی مغز [۵۳]..... ۳۴
- شکل ۴-۲ ساختار اتمی HAp [۷۲]..... ۳۸
- شکل ۵-۲ ساختار هیدروکسی آپاتیت موجود در دندان [۷۳]..... ۴۰
- شکل ۸-۲ ساختار هیالورونیک اسید [۶۶]..... ۴۳
- شکل ۱-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نمونه A..... ۷۹
- شکل ۲-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه B..... ۸۰
- شکل ۳-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح مقطع نمونه B..... ۸۰
- شکل ۴-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه C..... ۸۲
- شکل ۵-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح مقطع نمونه C..... ۸۲
- شکل ۶-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه D..... ۸۳
- شکل ۷-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح مقطع نمونه D..... ۸۴

فهرست جداول

جدول ۱-۲ کاربردهای بایومواد [۵].....	۱۵
جدول ۲-۲ عوامل مؤثر بر پاسخ فصل مشترک بافت-کاشتنی [۲۲].....	۱۸
جدول ۳-۲ انواع کلسیم فسفات‌ها [۲].....	۳۸
جدول ۵-۲ هیالورونیک اسید محتوا در بافت‌های مختلف [۷۵].....	۴۵
جدول ۶-۲ تأثیر جرم مولکولی و درصد هیدرولیز روی خواص پلی‌وینیل‌الکل [۷۲].....	۵۲
جدول ۱-۳ مشخصات مواد اولیه مورد استفاده.....	۶۶
جدول ۲-۳ نسبت مولی نمونه‌ها.....	۶۶
جدول ۳-۳ نسبت جرمی نمونه‌ها.....	۶۷
جدول ۱-۴ FTIR نمونه A.....	۷۴
جدول ۲-۴ FTIR نمونه B.....	۷۴
جدول ۳-۴ FTIR نمونه C.....	۷۶
جدول ۴-۴ FTIR نمونه D.....	۷۷
جدول ۵-۴ نتایج به دست آمده از آزمون استحکام فشاری ضربه‌ای.....	۷۸

نمودارها

نمودار ۱-۲ تقسیم‌بندی داربست‌ها [۳۶]..... ۲۶

نمودار ۱-۴ FTIR نمونه A..... ۷۳

نمودار ۲-۴ FTIR نمونه B..... ۷۳

نمودار ۳-۴ FTIR نمونه C..... ۷۵

نمودار ۴-۴ FTIR نمونه D..... ۷۷

نمودار ۵-۴ پراش پرتوی الکترونی نمونه‌های D,C,B,A..... ۸۶

فصل اول

مقدمه

مقدمه

پرکننده‌های استخوان یک کامپوزیت پلیمر-مواد معدنی است که به صورت قطعات، صفحات، پودر برای کاشت طی پروسه‌ای تهیه می‌شوند. پرکننده‌های استخوانی عامل تثبیت پروتز و در جراحی‌های ارتوپدی کاربرد دارند. باوجود کثرت استفاده از این پرکننده‌ها، مشکلات زیستی فراوانی در ارتباط با این مواد وجود دارد، از این رو تحقیقات زیادی برای ساخت پرکننده‌های استخوانی با سازگاری زیستی مناسب‌تر انجام شد [۱]. پرکننده‌های استخوانی کلسیم فسفاتی بهترین جایگزین بافت سخت می‌باشند. کلسیم فسفات‌ها ترکیباتی هستند که توسط بدن در فرآیند استخوان‌سازی مورد استفاده قرار می‌گیرند. این مواد در شکل‌های مختلفی نظیر بلوک‌های متخلخل یا متراکم، ذرات یا گرانول و سیمان به‌عنوان جایگزین بافت استخوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استخوان از یک قالب یا زمینه آلی محکم تشکیل شده که به‌وسیله رسوب املاح کلسیم تقویت می‌شود. املاح متبلوری که در زمینه آلی استخوان رسوب می‌کند، اصولاً از کلسیم و فسفات تشکیل شده، که هیدروکسی‌آپاتیت نامیده می‌شود [۲]. پرکننده‌های استخوان امکان پر کردن کامل هرگونه ضایعه استخوانی را فراهم می‌آورند. این تحقیق، مروری بر ساخت و بررسی خواص کاربردی پرکننده‌های استخوانی بایونانوکامپوزیت هیدروکسی‌آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی‌ونیل‌الکل به‌عنوان پرکننده استخوانی جهت کاربردهای مختلف کلینیکی است.

۱-۱- مهندسی بافت استخوان

مهندسی بافت علم طراحی و تولید بافت‌های جدید برای ترمیم اندام‌های آسیب‌دیده و جایگزین قسمت‌های از دست‌رفته به علت عوامل مختلف است. در بین بافت‌های بدن، استخوان پتانسیل بالایی برای تولید مجدد دارد و از این رو یک نمونه مناسب برای مهندسی بافت به شمار می‌رود. مهندسی بافت این قابلیت را دارد تا مشکلات مربوط به از دست رفتن بافت‌های زنده و اندام‌ها را با جایگزین کردن آن‌ها برطرف کند. در شکستگی‌ها و عیوب بزرگ، روند درمان که توسط بدن انجام می‌شود، کارساز

نبوده و پیوند استخوان لازم می‌شود. اولین گزینه استفاده از استخوان خود فرد^۱ است، که معمولاً از استخوان لگن خاصره گرفته‌شده به محل موردنظر پیوند زده می‌شود. مقدار تقاضا برای پیوند از خود فرد یعنی از منبع موجود تأمین می‌شود چون تنها برداشت نمونه‌های کوچک از بیمار امکان‌پذیر است. یکی دیگر از مشکلات احساس درد و رنج بیمار در محل دهنده، پس از عمل جراحی است. در استخوان خود فرد مدت‌زمان جراحی و در نتیجه هزینه‌ها و ریسک برای بیمار افزایش می‌یابد. از آلوگرفت^۲ (که استخوان انسان دیگر پیوند زده می‌شود) امروزه اغلب در جراحی‌های مفاصل پروستتیک استفاده می‌شود. پیوند ژنوگرفت^۳ اکثراً آپاتیت گاوی یا خوکی و مرجان‌های دریایی است. این بافت‌ها مشکلاتی از قبیل کم‌دوامی، استحکام مکانیکی غیرقابل‌پیش‌بینی و ریسک انتقال بیماری را دارد. موفقیت هر پیوند استخوان مستلزم داشتن تعداد سلول استخوان زا کافی در محل است. یک پیوند استخوان ایده‌آل باید بتواند یک قالب استخوانی برای تجمع و رسوب استخوان ایجاد کند. فاکتورهای رشد هدایت استخوانی، که در استخوان طبیعی انسان وجود دارد، با تحریک سلول‌های بنیادی یا سلول‌های استخوانی نابالغ به رشد و بالغ شدن، استخوان را شکل می‌دهد. میزان بالای آسیب‌پذیری بافت‌های استخوانی در سوانح مختلف، موجب شده است تا تحقیقات گسترده‌ای در زمینه‌ی مهندسی بافت، متوجه بافت‌های استخوانی گردد [۳].

۱-۲- خودترمیمی در استخوان‌ها

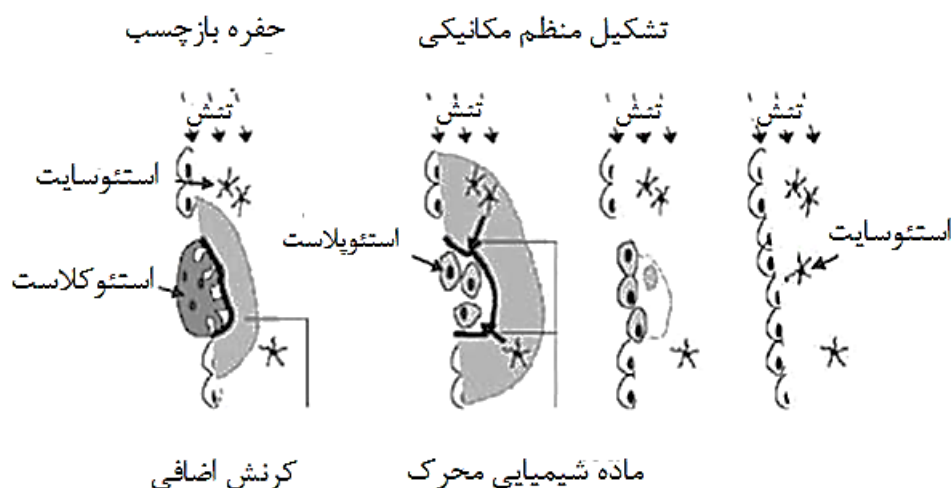
استخوان‌ها علاوه برداشتن خواص مکانیکی عالی خواص جالب‌توجه دیگری نیز دارند. آن‌ها به‌طور پیوسته نابود می‌شوند و جایگزین می‌گردند. همچنین در صورت ایجاد شکستگی خود را ترمیم می‌کنند. استئوکلست نام سلول‌هایی است که مواد استخوانی قدیمی مانند کلاژن و مواد معدنی را در خود حل می‌کنند و حفره‌هایی درون استخوان بر جای می‌گذارند. هنگامی که استخوان در معرض فشار مکانیکی

1 - autograft

2 - Allograft

3 - Xenograft

قرار می‌گیرد نواحی دارای حفره کرنش بیشتری را تحمل می‌کنند. این کرنش اضافی توسط نوع دیگری از سلول‌ها به نام استئوسایت که نقش کرنش‌سنج را ایفا می‌کنند تشخیص داده می‌شود. استئوسایت‌ها سپس نوعی ماده شیمیایی را آزاد می‌کنند تا یاخته استخوان‌ساز که نوع سوم سلول‌ها می‌باشند را جهت ساخت شبکه کلاژنی که با مواد معدنی سخت غنی می‌شوند، به کار گیرند. رشد استخوان‌ها و سفت شدن آن‌ها در نواحی‌ای که کرنش بیشتر است اتفاق می‌افتد (شکل ۱-۱)؛ بنابراین در عدم حضور فشار مکانیکی استئوکلاست‌ها عمل کرده و چگالی استخوان کاهش می‌یابد [۴].

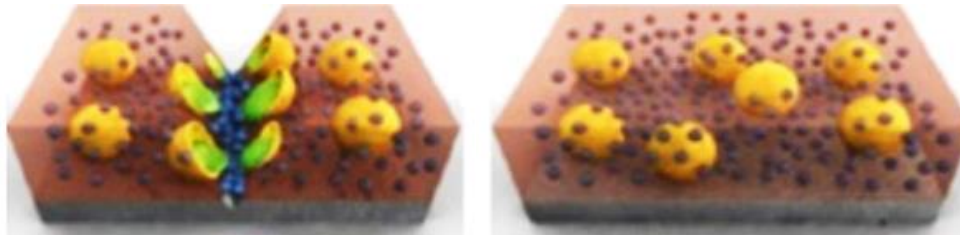


شکل ۱-۱ خودترمیمی در استخوان [۴]

فرآیند تولید و حذف استخوان‌ها یک فرآیند پیوسته است به طوری که در یک انسان سالم ۲۵٪ اسکلت هر سال دوباره تولید می‌شود. در مکانیسم خودترمیمی استخوان‌ها دو نکته وجود دارد: اول اینکه استخوان‌ها دانسیته خود را با فشار مکانیکی سازگار می‌کنند و دوم اینکه استخوان‌ها می‌توانند آسیب‌های میکروسکوپی و ترک‌های بزرگ را ترمیم کنند. یک ماده مصنوعی که این دو خصوصیت را داشته باشد می‌تواند بسیاری از مشکلات را حل کند و ممکن است کاربردهای زیادی پیدا کند [۴].

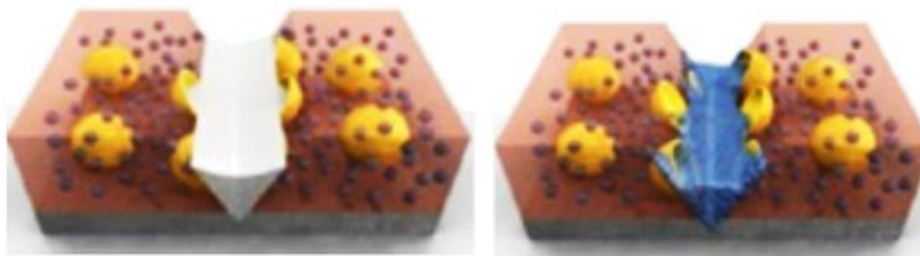
جدیداً توانایی خودترمیمی نشأت گرفته از طبیعت در پلیمرهای خودترمیم شونده به کار گرفته شده است. این پلیمرها دارای حباب‌هایی حامل عامل ترمیمی و کاتالیست هستند. هنگامی که یک ترک در

پلیمر رشد می‌یابد این حباب‌ها سوراخ شده و باعث آزاد شدن، ترکیب و پخت این عوامل شده و ترک را با ماده‌ای چسب مانند پر می‌کند (شکل ۲)؛ بنابراین قابلیت تحمل بار ماده به حالت اول بازگشته و یا حتی بهبود می‌یابد. اگرچه این مکانیسم به پیچیدگی مکانیسم خودترمیمی استخوان نیست یک نمونه جالب توجه از خودترمیمی در مواد مصنوعی به شمار می‌آید [۴].



(ب) ایجاد خراش در نانوکامپوزیت

(الف) نانو کیسول‌ها در زمینه نانوکامپوزیت



(د) سخت شدن محتویات و ترمیم خرابی

(ج) نفوذ محتویات نانوکیسول به محیط خراش

شکل ۱-۲ خودترمیمی در یک ماده مصنوعی (پلیمر خودترمیم شونده) [۴].

۱-۳- انواع پرکننده‌های استخوانی

پرکننده‌های استخوانی در کاربردهای کلینیکی برای فیکس کردن پروتزهای مفصلی در مفصل‌ها به کار برده می‌شوند، مثلاً برای ایمپلنت استخوان هیپ به کار می‌رود، ابتدا مفصل معیوب خارج می‌شود، سپس درون کانال را کاملاً خالی می‌کنند و حفره ایجاد می‌کنند، ایمپلنت را داخل حفره می‌گذارند و پرکننده را اطراف آن می‌ریزند و فیکس می‌شود [۵].

درکل چهار نوع پرکننده استخوان برای کاربردهای پزشکی موجود است که دو تا پایه پلیمری و دوتای دیگر پایه سرامیکی دارند که عبارت‌اند از:

- پرکننده‌های آکرلیکی یا پرکننده‌های با پایه پلی‌متیل متاکریلات^۱

- پرکننده‌های با پایه پلی‌پروپیل فومریت^۲

- پرکننده‌های فسفات کلسیم^۳

- پرکننده‌های گلاس یونومر^۴

هرکدام از این چهار نوع پرکننده دارای ترکیبات متفاوت بوده که هرکدام خواص متفاوت با یکدیگر دارند[۵].

به‌طور کلی برای فیکس کردن این مفصل‌ها چنین روش‌ها از جمله: از جمله فیکس کردن به روش زیست فعال کردن بدنه پروتز، متخلخل کردن سطح پروتز برای رشد سلول‌های استخوانی درون تخلخل، فیکس کردن به وسیله پرکننده‌ها که هرکدام دارای مزایا و معایب خاص خودشان هستند[۵].

پرکننده استخوان PMMA برای کاربردهای کلینیکی و به‌منظور اطمینان از تثبیت عضو مصنوعی مفصل در تعویض مفصل ران و زانو مصرف‌شده است. پرکننده استخوان در اصل از پودر پلی‌متیل متاکریلات و مایع مونومر متیل متاکریلات تهیه می‌شود[۵].

به‌طور کلی وظیفه اصلی پرکننده توزیع تنش روی نواحی تماس بین استخوان و پروتز است در واقع به‌عنوان یک‌فاز بینابین پروتز فلزی با مدول بالا و استخوان است؛ و برای انتقال و توزیع بارهای وزن بدن و بارهای سیکلی به خاطر حرکت‌های حین راه رفتن از پروتز به استخوان به کار می‌رود. مونومرهای آکرلیکی بسیار واکنش‌پذیر بوده و حین پلیمریزاسیون گرمای زیادی آزاد می‌کند. دانسته شده است که آکرلیک سبب مرگ سلول‌های استخوان در محل کاشت به خاطر گرمای پلیمریزاسیون یا اثرات

1-PMMA

2-PPF

3 -CPBCS

4-glass inomer

موضعی منومر متیل متاکریلات که از مواد خارج می‌شود، می‌شود. سمی بودن اثر دیگر در زمان کاشت است که شامل ارگانهای مثل شش و قلب می‌شود. برخی تغییرات تنفسی قلب در بشر و حیوانات آزمایشی تشریح شده و عمدتاً به خاطر اثرات گردش منومر متیل متاکریلات است [۵].

مشکل دیگر پرکننده‌های آکریلیکی لق شدگی در محل فصل مشترک پرکننده-پروتز است. همچنین پرکننده اتصال خوبی با استخوان ندارد و معمولاً باعث شکست می‌شود. با پوشش دادن پروتز با پرکننده استخوان یا پلیمر PMMA لق شدگی پرکننده-پروتز کاهش می‌یابد زیرا پوشش دادن باعث اتصال خوب بین پرکننده و پروتز می‌شود [۵].

انقباض پرکننده حین پلیمریزاسیون نیز می‌تواند بر لق شدگی پروتزها تأثیر بگذارد. مینیموم کردن فاصله‌های بین بافت سخت و پروتز در تثبیت طولی‌المدت پروتزها مهم است. چسبیدن پرکننده به استخوان و پروتز ممکن است برای حل این مشکل مهم باشد. برای حل این مشکل برخی ذرات استخوان را به پرکننده استخوان آکریلیکی اضافه کرده‌اند که کاهش در تخلخل را باعث شده اما تولید مجدد استخوان را باعث می‌شود. اجزای دیگر که فرمولاسیون‌های پرکننده‌های استخوانی آکریلیکی اضافه شده‌اند، هیدروکسی‌آپاتیت است که به صورت ذرات ریز اضافه شده است و خواص مکانیکی را حمایت کرده و مکانیسم دمای پرکننده را کاهش داده و تشکیل بافت استخوان را در اطراف کاشتنی با توجه به فرمولاسیون کلاسیک PMMA تسریع می‌کند [۵].

پرکننده‌های آکریلیک معمول‌ترین کاربرد برای ایمپلنت‌های غیرفلزی در ارتوپدی هستند. آن‌ها معمولاً با اضافه کردن یک ترکیب غیر الی که معمولاً باریوم سولفات است، رادیوپاک (غیرشفاف) می‌شوند. اگرچه مقدار کمی از نمک‌های غیر الی که به طور ظریف در پرکننده پخش شده‌اند، با زمینه الی PMMA سازگار نیستند. مطالعات روی اثر اضافه کردن این ترکیبات کاهش ذاتی خواص مکانیکی را آشکار کرد که در این باره تافنس و استحکام کششی به طور قابل توجهی کاهش یافتند. همچنین باریوم سولفات مقاومت

شکست توده‌ی ماده را کاهش می‌دهد که می‌توان به‌عنوان یک چاره از متاکریلات که نسبت به اشعه X غیر شفاف است، استفاده کرد.

پرکننده‌های استخوان فسفات کلسیم^۱ شامل مایع (محلول یا محلول آبی) و یک پودر شامل یک یا بیشتر ترکیبات جامد کلسیم و یا نمک‌های فسفات است. در نتیجه اگر پودر و مایع با نسبت مناسب باهم مخلوط شوند خمیری تشکیل می‌دهند که با رسوب یک یا بیشتر از ترکیبات جامد دیگر که حداقل یکی از آن‌ها فسفات کلسیم است، همواره در دمای اتاق یا بدن گیرش ایجاد می‌کند. آن‌ها نه تنها زیست سازگار هستند بلکه القاء استخوانی نیز می‌باشند؛ یعنی پس از جایگذاری در عیوب استخوان پس از اینکه به آهستگی جذب شدند و به‌طور هم‌زمان با یکدیگر به بافت استخوان جدید تبدیل شدند، باعث کامل شدن استخوان می‌شود. آن‌ها همچنین ممکن است با پرکننده‌های PMMA و پوشش‌های آپاتیت برای تثبیت پروتزهای فلزی در ارتوپدی و ایمپلنت شناسی دهانی رقابت می‌کنند [۶]؛ زیرا آن‌ها اتصال خوبی با فلز و استخوان برقرار می‌کنند. این پرکننده‌ها به دلیل اینکه واکنش پلیمریزاسیون ندارند گرمایی تولید نمی‌کنند بنابراین مشکل مرگ سلولی که در پرکننده‌های PMMA یک مشکل اساسی است، در این پرکننده‌ها به چشم نمی‌خورد [۵].

پرکننده‌های گلاس ینومرها موادی هم‌رنگ دندان هستند که از مخلوط اسید آکریلیک و پودر شیشه نرم تهیه می‌شوند و برای ترمیم حفرات به‌ویژه در سطح ریشه دندان‌ها استفاده می‌شوند. گلاس ینومرها مقادیر اندکی فلوراید آزاد می‌سازند که برای بیماران در معرض خطر بالای پوسیدگی ممکن است مفید باشد. میزان تراش دندان و در نتیجه وسعت ترمیم نهایی در ترمیم با گلاس ینومر کوچک‌تر از آمالگام است. گلاس ینومر در ترمیم‌های کوچک که تحت فشارهای قوی نیست، استفاده می‌شود، چون مقاومت اندکی نسبت به شکستگی دارند، اغلب در حفرات کوچکی که تحت فشار نیستند (بین دندان‌ها) یا روی ریشه دندان‌ها استفاده می‌شوند. رزین ینومرها از پرکننده شیشه و اسیدهای آکریلیک و رزین آکریلیک

تشکیل شده‌اند. آن‌ها نیز مقاومت کم تا متوسطی نسبت به شکستگی داشته و در ترمیم هایی که تحت فشار نیست (بین دندان‌ها) بکار می‌روند. هم گلاس و هم رزین ینومرها رنگ طبیعی دندان را تقلید می‌کنند ولی شفافیت مینا را ندارند. هردو به خوبی توسط بیماران تحمل می‌شوند و به ندرت واکنش آلرژیک دیده شده است [۵].

۱-۴- اهمیت پرکننده‌های استخوانی

دلایل متعددی همانند تصادفات، کهولت سن، رژیم غذایی نامناسب، بیماری‌های مختلف نظیر پوکی استخوان یا سرطان مغز استخوان و نیز چاقی مفرط و عدم تحرک بدنی موجبات آسیب رسیدن به استخوان‌ها و بافت‌های استخوانی و در نتیجه مختل شدن عملکرد آن‌ها می‌شود. در عین حال، دلایلی همچون بیماری و کهولت سن توانایی بدن را برای التیام استخوان‌های آسیب دیده به شدت کاهش می‌دهد. از این رو، امروزه به دنبال مواد مناسب برای ترمیم بافت‌های آسیب دیده استخوانی و تقویت استخوان‌های مصنوعی هستند. از آنجاکه استخوان، کامپوزیتی از نانوذرات هیدروکسی آپاتیت است، بنابراین می‌توان با استفاده از ذرات این ماده، کامپوزیت‌هایی را طراحی کرد که بتوانند جایگزین استخوان بدن یا باعث ترمیم بخش آسیب دیده شوند. در کامپوزیت‌های پلی وینیل‌الکل-نانوهیدروکسی آپاتیت برخلاف مواد کاشتنی همچون فلزات و سرامیک‌ها، سامانه پلیمری دارای مشخصات منحصربه‌فردی همچون سهولت در تولید، چگالی کم و انعطاف پذیری زیاد است [۷].

در بسیاری از کاربردهای مهندسی بافت، ماده کاشتنی باید پس از تشکیل کامل بافت استخوانی جدید به طور کامل خارج شود. در عین حال، برای عدم نیاز به یک جراحی ثانویه، استفاده از پلیمرهای زیست تخریب پذیر از قبیل پلی وینیل‌الکل (PVA) و هیالورونیک اسید (HA) نسبت به سایر انواع پلیمرها در ارجحیت هستند. این پلیمرها به تدریج تجزیه شده و جذب مایعات بدن می‌شوند [۷].

۱-۵- کامپوزیت کردن سیمان‌ها با استفاده از افزودنی‌های مختلف

یکی از مهم‌ترین روش‌های بهبود خواص سیمان‌ها کامپوزیت کردن آن‌ها با سایر بایوموادها می‌باشد. همچنین با توجه به کامپوزیت بودن استخوان، کامپوزیت‌های سرامیک- پلیمر مورد توجه محققان قرار گرفته است. مواد افزودنی به‌عنوان جزء دوم کامپوزیت بیشتر به‌منظور بهبود خواص فیزیکی، مکانیکی و افزایش خواص زیستی و اثر القاء استخوانی و کاهش عفونت به کار می‌روند [۹ و ۸].

از نکات مهم در هر مورد این است که هر یک از این اهداف، نباید بر روی سایر پارامترها اثر منفی بگذارد و اضافه کردن هر ماده‌ای جهت بهبود یکسری از خواص باید با در نظر گرفتن سایر خواص صورت پذیرد. همان‌طور که در بخش‌های قبل گفته شد آنچه مشکل اصلی این سیمان‌ها، عدم استحکام مناسب و خواص مکانیکی آن‌ها است. برای حل این مشکلات، افزودنی‌های مختلفی به کار می‌رود که می‌توان به مواد پلیمری و سرامیکی مختلف اشاره نمود که سبب تشکیل سیمان کامپوزیتی می‌شود. بایوپلیمرهایی نظیر کیتوسان، سلولز، کلاژن و ژلاتین ... که تحقیقاتی وسیعی را در مهندسی پزشکی به خود معطوف کرده‌اند، جزء موادی هستند که جهت بهبود خواص مکانیکی به سیمان‌ها اضافه می‌شوند [۸ و ۱۰]. از دلایل اولیه انتخاب این مواد به‌عنوان فاز ثانویه کامپوزیت سیمانی، زیست سازگاری خوب آن‌ها بوده است. افزودن این مواد سبب توقف رشد کریستالی رسوب‌های فسفات کلسیمی شده که در نتیجه سبب ایجاد ذراتی با کریستالهایی کوچک‌تر می‌شود. این کریستال‌های کوچک در افزایش استحکام سیمان مؤثر هستند [۱۰]. همچنین زنجیره‌های پلیمری کیتوسان و ژلاتین، قابلیت پیوند Ca^{2+} در ذرات هیدروکسی‌آپاتیت تشکیل شده را افزایش داده و سبب می‌شود هیدروکسی‌آپاتیت تشکیل شده از استحکام بالاتری برخوردار باشد. تحقیقاتی که بر روی دو سیستم مختلف از این نوع از سیمان‌ها انجام شده، نشان می‌دهد که استحکام فشاری و مدول یانگ پس از افزودن کیتوسان فسفریله^۱ افزایش یافته است اما استفاده از این مواد، باعث افزایش زمان گیرش نیز می‌گردد. و افزودن بیش از حد

این مواد، منجر به کاهش سرعت گیرش و یا عدم گیرش در این سیمان‌ها می‌شود. تحقیقات جهت پیدا کردن حد بهینه‌ای از زمان گیرش و استحکام فشاری در این نوع از سیمان‌ها ادامه دارد [۱۱ و ۱۲]. تعدادی از این مواد نیز به منظور بهبود زمان گیرش و قابلیت تزریق پذیری به کار گرفته شده‌اند. هدف مهم دیگر استفاده از این مواد، افزایش خاصیت مهم القاء استخوانی و تشویق به استخوان‌سازی هست که برای این منظور معمولاً از فاکتورهای رشد نظیر پروتئین‌های مورفوزنتیک استخوان (BMPs) استفاده می‌شود. هرچند که مواد به کاررفته در این سیمان‌ها کاملاً سازگار با محیط بدن می‌باشند اما انتظار پزشکان در ارتباط با موادی که بتواند فرآیند بهبود و استخوان‌سازی را تسریع بخشد، سبب استفاده از این افزودنی‌ها شده است. با رهایش این فاکتورهای رشد در بدن بیمار، استخوان‌سازی به نحو مطلوب‌تر و با سرعت بیشتری صورت خواهد گرفت [۱۳]. در تحقیقی که بر روی موش انجام شد، نشان داد که افزودن فاکتور $\text{rhTGF-}\beta 1$ سبب تحریک و تشویق سلول‌های استخوانی شده است. اختلاط این فاکتور با سیمان و کدگذاری آن در عیوب کالواریال^۱ استخوان موش سبب افزایش رشد استخوان در اطراف سیمان و جایگزینی استخوان به جای سیمان شده است [۱۴]. همچنین در بسیاری از موارد معمولاً موضع معیوب با عفونت همراه است و افزودن داروهای آنتی‌بیوتیک در بهبود و رفع عفونت ضروری به نظر می‌رسد، لذا در مواردی از این سیمان‌ها به عنوان حامل آنتی‌بیوتیک‌ها نیز استفاده می‌شود [۹ و ۱۵].

فصل دوم

تئوری تحقیق و

مروری بر مطالعات گذشته

مقدمه

با فراگیر شدن عمل جراحی پیوند اعضا، دشواری‌هایی نظیر کمبود تعداد اعضای اهدایی به وجود می‌آید. روش‌های گوناگونی برای مواجهه با این مشکل وجود دارد. مهندسی بافت یک علم میان‌رشته‌ای است که از توسعه مواد زیستی، تکامل یافته است و به ترکیب داربست‌ها، سلول‌ها و مولکول‌های فعال زیستی در قالب بافت‌های عملکردی، می‌پردازد. هدف مهندسی بافت از هم‌گذاری این اجزا عملکردی به گونه‌ای است که بتوانند بافت‌های آسیب‌دیده و یا یک عضو را به صورت کامل به حالت نخست باز می‌گردد، یا پابرجا کرده و یا اینکه بهبود ببخشد. مهندسی بافت از مواردی است که هم‌اکنون مورد تأیید سازمان غذا و دارو آمریکا^۱ قرار گرفته است [۱۶]. به طور نظری، با این روش ما قادر به ساخت هرگونه بافتی هستیم ولی به منظور دستیابی به بافت یا عضو جدید با روش مهندسی بافت، باید برخی از پارامترهای بسیار مهم رعایت شوند، از جمله این پارامترها عبارت‌اند از: ۱- استفاده از داربست‌های تخریب پذیر که هم‌زمان با ایجاد بافت جدید تخریب می‌شوند و به عنوان یک پشتیبان مکانیکی می‌توان سلول‌ها از روی آن‌ها قرارداد؛ ۲- سلول‌های پیش رو^۲ که بتوانند به گونه سلولی خاصی تمایز پیدا کنند؛ ۳) فاکتورهای رشد که فعالیت‌های سلولی را تنظیم و کنترل نمایند. بنابراین می‌توان گفت که اجزای اصلی مهندسی بافت عبارت‌اند از: سلول، داربست، فاکتورهای رشد [۱۷].

۲-۱- بایومواد

مواد طبیعی یا مصنوعی که در تماس با بافت، خون و سیالات بیولوژیکی بوده و در پروتزها، وسایل تشخیصی درمانی و یا نگهداری بدون داشتن تأثیر نامطلوب بر ارگان‌یسم زنده و ترکیبات آن استفاده شوند. هر ماده‌ای غیر دارو یا ترکیبی از مواد با ریشه طبیعی یا مصنوعی، که برای مدتی، به طور کامل یا جزئی، در درمان، افزایش، یا جایگزینی هر بافت، عضو یا عملکرد بدن بکار رود. از طرف دیگر یک

1-Food and Drug Administration (FDA)

2-Progenitor

ماده بیولوژیکی ماده‌ای نظیر پوست یا رگ، توسط سیستم بیولوژیکی ساخته می‌شود. مواد مصنوعی مثل سمک که در تماس با پوست هستند، در تعریف بایومواد قرار نمی‌گیرد، چراکه پوست به‌عنوان سدی در برابر محیط خارجی بدن است. با توجه به این تعاریف برای استفاده از یک بایومواد در پزشکی و دندانپزشکی، نیاز به داشتن آگاهی کامل در بسیاری از علوم و یا همکاری متخصصان رشته‌های گوناگون با یکدیگر است. اکثر کاربردهای بایومواد در حال حاضر محدود به عملکرد ساختاری در اعضا یا سیستم‌هایی است که یا اساساً طبیعت آن‌ها ساختاری نیست و یا عملکرد الکتریکی و شیمیایی بسیار ساده‌ای دارند. بدین ترتیب هم‌اکنون امکان استفاده از بایومواد جهت استفاده در کبد یا عملکرد شیمیایی پیچیده، مغز با عملکرد الکتروشیمیایی و الکتریکی پیچیده و اندام‌های حسی وجود ندارد [۵].

جدول ۲-۱ کاربردهای بایومواد [۵]

مثال‌ها	زمینه و دامنه مشکل
مفصل ران مصنوعی، دستگاه دیالیز کلیه بخیه، صفحات استخوانی، پیچ‌ها ضربان سازی قلبی، عدسی تماسی ضربان سازی قلبی جراحی پلاستیک پستان جهت حفظ حالت، بازسازی چانه	تعویض قسمت آسیب‌دیده یا بیمار کمک به التیام و بهبود آسیب بهبود عملکرد تصحیح عملکرد غیرطبیعی تصحیح مشکلات زیبایی
پروپ و کاتر	کمک به تشخیص
کاتر و زهکش	کمک به درمان

استفاده از بایومواد تا هنگام ظهور تکنیک جراحی تمیز و ضد عفونی‌کننده که لیستر آن را در دهه ۱۸۶۰ میلادی توسعه داد عملی نشد. اولین کشت‌های موفق همانند بسیاری از انواع جدید موجود در چارچوب اسکلت بدن بکار رفت. پلاک یا صفحه‌های شکسته‌بندی استخوان در اوایل دهه ۱۹۰۰ میلادی به‌منظور تثبیت و بستن شکستگی‌ها معرفی شد. عواملی نظیر افزایش جمعیت، ترجیح بیماران جوان‌تر برای

استفاده از این محصولات، توسعه و پیشرفت فن‌آوری و درک بهتر از عملکرد اعضای بدن منجر به گسترش و افزایش روزافزون استفاده از محصولات در سال‌های آینده خواهد شد [۱۸و۵].

فاکتورهای اصلی و کلیدی در استفاده از یک بیوماده، زیست‌سازگاری^۱، عملکرد زیستی^۲ و در دسترس بودن آن است. زیست‌سازگاری به‌عنوان اساسی‌ترین ویژگی بیومواد، به مفهوم پذیرش ماده مصنوعی توسط بدن است. به‌عبارت‌دیگر ماده‌ای زیست‌سازگار است که سمی نباشد، التهاب، تحریک و حساسیت در بافت و بدن ایجاد نکند و خاصیت سرطان‌زایی نداشته باشد. عملکرد زیستی، توانایی یک ماده در انجام وظیفه و عملکرد موردنیاز است و منوط به خواص فیزیکی-شیمیایی و مکانیکی ماده زیستی - پزشکی هست. اگرچه خصوصیات فیزیکی، مکانیکی و شیمیایی بعضی از مواد به‌کاررفته مطلوب‌تر از دیگر مواد برای کاربرد زیستی است ولی نحوه و مکان استفاده آن ماده نیز بسیار حائز اهمیت است. برای مثال، کاشتنی استخوان باید استحکام فشاری خوبی داشته باشد درحالی‌که ماده‌ای که برای جایگزین‌سازی رباط به کار می‌رود باید انعطاف‌پذیری و استحکام کششی خیلی زیاد دارا باشد، اگر از برخی موارد نامطلوب مواد سرامیکی نظیر ترد و شکننده بودن آن‌ها صرف‌نظر شود، بهترین و ایدئال‌ترین مواد در کاربردهای زیستی به شمار می‌روند و آزاد شدن یون‌های فلزی ناخواسته در بدن در مورد بیومواد فلزی و همچنین عدم اطمینان کافی در مورد زیست‌سازگاری بیومواد پلیمری و خواص مکانیکی نامطلوب این دسته از مواد، بایوسرامیک‌ها بهترین گزینه برای مهندسی بیومواد است [۱۸و۵]. کامپوزیت‌های پلیمر زیست‌تخریب‌پذیر/بایوسرامیک، مواد امیدبخشی برای پیوند استخوان بوده و بسیار مورد توجه قرار گرفته است.

1 -Biocompatibility
2 -Biofunctionality

۲-۲- بایوسرامیک

از زمانی که بشر دریافت مواد غذایی در مدت زمان طولانی تری در ظروف سرامیکی نگهداری و محافظت می‌شوند، ظهور و حضور سرامیک‌ها در زندگی انسانی شکل دیگری به خود گرفت. تغییرات صورت گرفته در زمان چهل سال گذشته در استفاده و به‌کارگیری سرامیک‌ها به‌منظور بهبود کیفی عمر بشر، به ساخت و توسعه سرامیک‌ها برای درمان بیماری و بازسازی صدمات وارده به بدن و ترمیم اعضای سایش یافته بر اثر حرکت انجامید. سرامیک‌هایی که به این منظور استفاده می‌شوند به بایوسرامیک موسوم هستند. اغلب کاربردهای کلینیکی بایوسرامیک مرتبط با سیستم اسکلت بدن، استخوان‌ها، مفاصل، دندان‌ها و بازسازی یا بسط و افزایش بافت نرم و سخت است. بایوسرامیک همچنین برای جایگزینی قسمت‌هایی از سیستم قلب و گردش خون و به‌ویژه دریچه‌های قلبی مصرف می‌شوند. ترکیب خاصی از شیشه‌ها نیز برای درمان غده‌ها به کار می‌روند [۱۹-۲۱].

بایوسرامیک در انواع شکل‌ها یا فازهای مختلف تولید می‌شوند و عملکرد متفاوتی در ترمیم بدن ارائه می‌کنند. در بسیاری از کاربردها سرامیک‌ها در شکل ماده‌ای تکه‌ای با شکل ویژه مصرف می‌شوند که به آن‌ها کاشتنی عضو مصنوعی، یا وسایل اندام مصنوعی گفته می‌شود. بایوسرامیک همچنین برای پر کردن فضا و جای خالی به کار می‌روند. در شرایط دیگر، سرامیک‌ها به‌صورت پوشش بر روی یک زیرلایه یا به‌صورت یک‌فاز ثانویه در یک کامپوزیتی مورد استفاده قرار می‌گیرند تا خواص دو ماده باهم تلفیق شود و ماده جدیدی با خواص مکانیکی بالاتر و خواص شیمیایی زیستی بهتر فراهم گردد [۱۹-۲۱].

تعداد اندکی از ترکیبات سرامیک کاربرد کلینیکی مناسب داشته‌اند. موفقیت کلینیکی نیاز به حصول هم‌زمان یک‌فصل مشترک پایدار با بافت پیوندی و یک تطابق و سازگاری عملی مناسب از نظر رفتار مکانیکی با بافتی که باید جایگزین آن شود دارد. تعداد کمی از این مواد این نیاز دوگانه را برای کاربردهای کلینیکی فراهم می‌آورند، از سال ۱۹۷۰ میلادی هنگامی که برای اولین بار مشخص گردید که از خواص ویژه مواد سرامیکی می‌توان برای تهیه مواد بهتری جهت کاربردهای کاشتنی خاص

بهره‌برداری نمود، قلمرو و زمینه بایوسرامیک به‌طور وسیع و کلان گسترش یافت. کاربرد ابتدایی با توجه به این حقیقت بود که سطوح صاف سرامیک‌ها پاسخ بافت بسیار اندک و رفتار سایشی مناسب برای سطوح اصطکاکی حاصل می‌کند. بایوسرامیکها را می‌توان در محل‌هایی که تحت بار مکانیکی پایین باشند به‌صورت پودر یا جامد تکه‌ای مصرف کرد. این مواد درحالی‌که تحت بارگذاری زیاد باشند به شکل پوشش یا به‌صورت ماده مرکب (کامپوزیت) مورد استفاده قرار می‌گیرند [۲۱-۱۹].

جدول ۲-۲ عوامل مؤثر بر پاسخ فصل مشترک بافت - کاشتنی [۲۲]

عوامل مربوط به بافت	پارامترهای کاشتنی
نوع بافت	ترکیب کاشتنی
سلامتی بافت	فازهای موجود در کاشتنی
عمر بافت	مرز بین فازها
گردش خون در بافت	مورفولوژی سطح
گردش خون در فصل مشترک	تخلخل سطح
حرکت در فصل مشترک	واکنش‌های شیمیایی
شدت تثبیت	شدت تثبیت
بار مکانیکی	بار مکانیکی

هنگامی که یک ماده مصنوعی داخل بدن قرار می‌گیرد، بسته به نوع ماده بافت به طرق مختلفی در مقابل این کاشتنی واکنش نشان می‌دهد. مکانیزم واکنش و عکس‌العمل بافت به پاسخ بافت در مقابل سطح کاشتنی بستگی خواهد داشت. به‌طور کلی، پاسخ‌های بافتی به یک بیوماده را می‌توان تحت سه عنوان زیست‌خنثی، زیست‌فعال و زیست‌جذب‌شونده بررسی نمود [۱۹ و ۲۰]. زیست‌خنثی به دسته‌ای از بیومواد اطلاق می‌شود که هنگامی در بدن انسان قرار می‌گیرند، حداقل پاسخ و برهمکنش بافتی را به همراه خواهند داشت. علاوه بر بیومواد فلزی و پلیمری، آلومینا و زیرکونیا نیز از این دسته‌اند. عمومی‌ترین پاسخ و واکنش بافت به حضور این مواد، تشکیل یک پوسته رشته‌ای یا کپسول فیبروزه غیرچسبنده در اطراف آن است. خنثی بودن شیمیایی آلومین و زیرکونیوم منجر به ایجاد یک‌لایه

رشته بسیار نازک تحت شرایط بهینه می‌شود. کاشتنی‌های فلزی که از نظر شیمیایی بسیار فعال تر هستند سبب ایجاد لایه ضخیم‌تری می‌شوند. در هر حال باید توجه داشت که ضخامت لایه رشته‌ای سطحی (در سطح) به تحرک یا ثابت بودن در فصل مشترک نیز بستگی دارد [۱۸]. زیست فعالی خاصیت ماده‌ای است که پس از قرارگیری در داخل بدن، با بافت سخت استخوانی و حتی در برخی موارد بافت نرم اطراف خود واکنش و برهمکنش خواهد داشت. هنگامی که ماده زیست فعال در میان استخوان زنده کاشته شود، پیوندی در فصل مشترک بافت - کاشتنی پدید می‌آید. پیوند تشکیل شده در سطح از جابجایی و حرکت بین دو ماده جلوگیری می‌کند و همانند نوعی از فصل مشترک است که هنگام ترمیم بافت‌های طبیعی توسط خود آن‌ها تشکیل می‌شود. این نوع فصل مشترک نیاز به موادی دارد که آهنگ فعالیت‌های شیمیایی کنترل شده‌ای داشته باشد. ویژگی مهم یک فصل مشترک زیست فعال این است که با گذشت زمان تغییر می‌کند، درست همان گونه که بافت‌های طبیعی در حالت تعادل دینامیکی تغییر می‌کنند. پس از آن، یک تبادل یونی میان کاشتنی زیست فعال و سیالات احاطه کننده آن در بدن، منجر به تشکیل یک لایه بیولوژیکی فعال به نام کرنات آپاتیت بر روی کاشتنی خواهد شد که از نظر شیمیایی و ساختار بلوری شبیه فاز معدنی استخوان است. هیدروکسی آپاتیت مصنوعی چگال، شیشه سرامیک A-W و شیشه‌های زیست فعال نمونه‌هایی از این مواد به شمار می‌روند [۱۸]. ماده‌ای زیست جذب شونده است که پس از قرارگیری داخل بدن، شروع به انحلال (جذب) کرده و به کندی توسط بافت پیش‌رونده (مثل استخوان) جایگزین می‌شود. به عبارت دیگر، هنگامی که نرخ تغییر فصل مشترک زیست فعال به اندازه کافی سریع است، ماده کاشتنی پس از انحلال و جذب، توسط مایعات بدن تجزیه شیمیایی و یا توسط یاخته بیگانه‌خوار درشت^۱ حل می‌گردد. محصولات حاصل از تجزیه و اضمحلال باید نوعی ترکیبات شیمیایی باشد که خاصیت سمی نداشته و بتواند به آسانی و بدون آسیب رساندن به سلول‌ها مصرف شود. کاشتنی‌های قابل جذب^۲ یا کاشتنی‌های نوع سوم، برای حل شدن

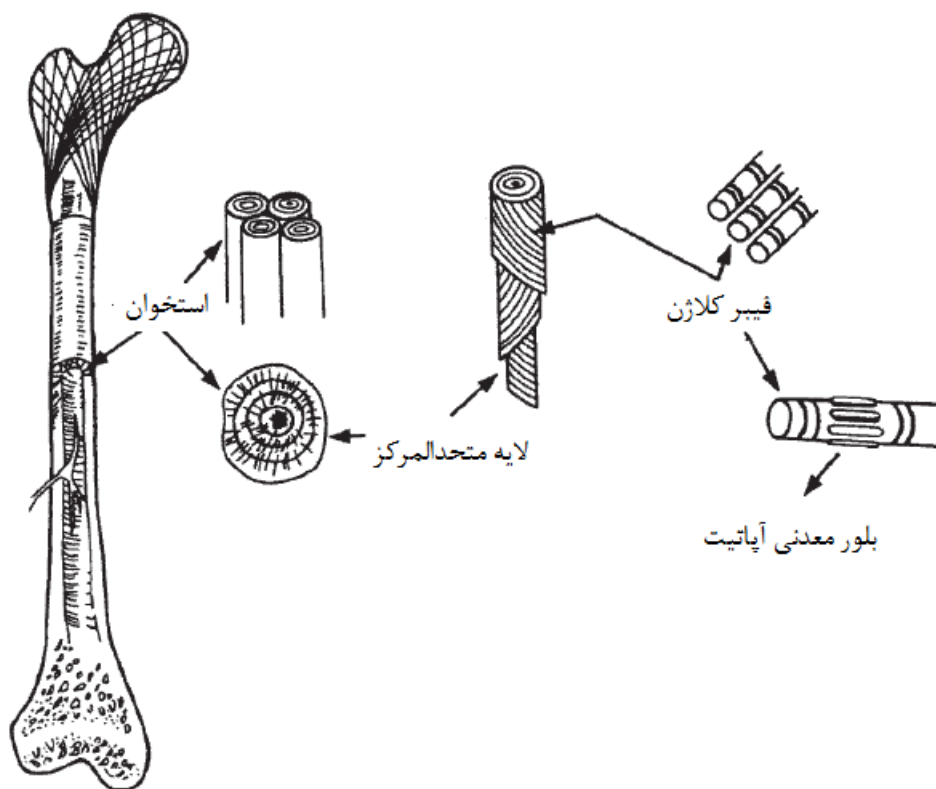
1-Macrophages
2-Resorbable

تدریجی باگذشت زمان و جایگزین شدن با بافت طبیعی طراحی شده‌اند. ضخامت بسیار اندک یا عدم وجود فصل مشترک، نتیجه نهایی است. آهنگ جذب باید با آهنگ ترمیم بافت‌های بدن هماهنگی و سازگاری داشته باشد دارد که عمدتاً بستگی به عوامل ذکر شده در جدول (۲-۲) دارد. برخی از مواد به سرعت حل می‌شوند و برخی به آرامی اضمحلال می‌یابند. مقادیر زیادی از ماده باید توسط سلول‌ها مصرف شوند؛ بنابراین اجزاء یک کاشتنی قابل جذب باید از نظر متابولیسم^۱ قابل پذیرش باشند. این مطلب محدودیت مهمی برای ترکیبات قابل مصرف محسوب می‌شود. از مثال‌های معروف این گروه می‌توان به تری کلسیم فسفات^۲ و کوپلیمرهای پلی لاکتیک-پلی گلایکولیکاسید اشاره کرد [۱۸].

۲-۳- ساختار استخوان

چون کاشتنی‌های بایوسرامیکی در ارتباط با استخوان هستند، آگاهی یافتن از اجزاء تشکیل دهنده استخوان لازم به نظر می‌رسد. یکی از اجزاء اصلی استخوان کلاژن است که ۲۰ درصد وزنی آن را تشکیل داده است. این جزء شبیه به ژلاتین بوده و دارای سختی زیاد و انعطاف‌پذیری خوب هست. کلاژن به صورت فیبرهای بسیار کوچکی وجود دارد که قطر آن‌ها از ۱۰۰ تا ۲۰۰۰ نانومتر متغیر است (شکل ۲-۱)، کلسیم فسفات جزء اصلی سازنده استخوان بوده که ۶۹ درصد وزنی استخوان را تشکیل می‌دهد و به دو صورت هیدروکسی‌آپاتیت کریستالی و آمورف وجود دارد. این جزء بخش معدنی استخوان محسوب می‌شود و سختی استخوان به دلیل وجود این جزء است. آب نیز از جمله مواد تشکیل دهنده استخوان است که ۹ درصد وزنی استخوان را تشکیل می‌دهد. مقادیر کمی از گلیکوپروتئین‌ها^۳ و پرتئوگلیکان‌ها^۴ نیز در ساختمان نهایی استخوان وجود دارد [۱۸].

1 -Metabolism
2-TCP
3-Glycoproteins
4 -Proteoglycans



شکل ۲-۱- ساختار استخوان انسان [۲۰]

۲-۴- داربست‌ها

از دهه ۶۰ میلادی پلیمرهای قابل جذب و تخریب پذیر در اندازه و شکل‌های متفاوت برای انتقال دارو و هورمون به کار می‌رفت [۲۴]. برای مثال پلی‌آنهیدرید در ابتدا به صورت ریزکره به عنوان حامل به کار برده می‌شد. پس از آن در دهه ۷۰ به عنوان کاشت^۱ برای کنترل رهاسازی هورمون، به ویژه هورمون‌های پیشگیری از بارداری به کار برده شد [۲۵]. امروزه نیز از داربست‌ها به عنوان وسیله‌ای برای رساندن دارو به مقصد^۲ استفاده می‌شود.

پس از آن لوکاس^۳ و همکارانش برای القای غضروف و استخوان‌سازی، از پروتئین‌های محلول در آب موجود در استخوان گاو استفاده کردند که در این راستا برای رساندن این پروتئین‌ها به مقصد نظر از

1-Implant
2 -Drug Delivery Vehicle
3 -Luca

پلی‌آنهیدرید استفاده شد [۲۶]. مستر^۱ و جمعی از همکارانش برای انسداد طولانی مدت ولی محدود به ناحیه‌ای مشخص، از زمینه پلیمری ولی قابل تخریب پلی‌آنهیدرید استفاده کردند به طوری که به صورت کنترل شده داروهای مؤثر در بیهوشی موضعی از آن رها شده و در ناحیه مورد نظر اثر می‌گذارد. آلیفاتیک پلی‌استرها مانند پلی لاکتیک اسید و پلی گلیکولیک اسید برای چندین دهه برای کاشت‌های زیستی و ترمیم بافت به کار می‌رفت [۲۷]. امروزه نیز این پلیمرها به صورت جدا یا در حالت کوپلیمری از این دو پلیمر، به کار برده می‌شود. به طور کلی پلی‌استرهایی که در پزشکی کاربرد داشتند شامل پلی کولئید، پلی لاکتید، پلی لاکتید به همراه گلیکولید، پلی دیئوگزانون، پلی کاپرولاکتون و پلی تری متیلن کرینات بود. داربست هیبریدی از پلی کاپرولاکتون، پلی وینیل الکل به همراه کیتوسان در مهندسی بافت و نیز برای کاشت‌های زیستی مطرح شده است [۲۸]. اما استفاده از داربست‌ها برای کاشت سلول‌ها در سال ۱۹۹۰ توسط ناتون^۲ و همکارانش انجام شد. عمل آن‌ها شامل کاشت خارج بدنی سلول‌های پوست، کبد، پانکراس، مغز استخوان، استئوبلاست و کندروبلاست برای کشت سه‌بعدی در این سیستم به کار برده شد. پیشنهادی از ناتون مطرح شد که این سلول‌های کاشت شده به همراه داربست به محیط زنده یا همان بدن فرد بیمار پیوند زده شوند. در سال ۱۹۹۲ ناتون و همکارانش روی پروتز مفصل ران تحقیقی انجام دادند [۲۹]. بدین ترتیب که آن را با پوششی از سلول‌های غضروف به صورت کشت سه‌بعدی به کاربردند و سپس این پروتز را در بدن فرد بیمار جایگزین کردند. پس از آن، کار روی داربست‌ها و ساخت بافت‌های مصنوعی مانند پوست، مغز استخوان، دستگاه تنفسی، پانکراس، مثانه به سرعت افزایش یافت که بنیاد ملی علوم در این زمینه پیش‌قدم بوده است [۳۰]. با توجه به تاریخچه داربست‌ها، باید گفت امروزه هدف اصلی استفاده از داربست‌ها بازسازی مجدد بافت‌های بدن است. هر بافت ویژگی‌های بیولوژیکی و فیزیکی مانند شکل و اندازه مخصوص خود را دارد؛ بنابراین هر داربست در عمل باید توانایی وارد کردن آثار بیولوژیکی و مکانیکی مخصوصی به منظور بهبود و تغییر رفتار سلولی دارا باشد. به همین منظور هر

داربست بر اساس خواص بافت هدفش طراحی می‌شود. انتخاب نوع و جنس داربست مهم‌ترین بخش کار است به طوری که در نهایت جایگزین بافت آسیب‌دیده می‌شود. داربست نه تنها اجازه اتصال سلول‌ها را به خود می‌دهد، بلکه باعث مهاجرت سلول‌ها، انتقال فاکتورهای بیوشیمیایی، انتشار مواد غذایی، مواد زائد و نیز مواد تولیدی سلول‌ها می‌شود. برای رسیدن به این موضوع، داربست‌ها باید یکسری ویژگی‌های ساختاری را شامل باشند [۳۱]. ویژگی‌های داربست‌ها شبیه زمینه خارج سلولی است که نقش مهمی در سیگنال‌های فیزیکی و شیمیایی تکثیر دارند [۳۲]. این ماده‌ی زمینه یا زمینه خارج سلولی دارای پروتئین‌هایی مثل فیبرونکتین، کلاژن و ژلاتین است که بر مبنای این مواد داربست‌های بسیاری ساخته شده است. داربست‌ها دارای ویژگی‌های اصلی و فرعی است:

۱- تخلخل بالا و تا حد امکان اندازه منافذ در کل داربست مساوی و به یک اندازه باشد. این ویژگی به لانه گزینی بهتر، سریع‌تر و راحت‌تر سلول‌ها کمک کرده و همچنین انتشار مواد غذایی و مهاجرت سلول‌ها را در کل ساختمان داربست را آسان می‌کند.

۲- تخریب‌پذیری داربست به عنوان یکی دیگر از فاکتورهای ضروری محسوب می‌شود به طوری که داربست توسط بافت‌های اطراف جذب شده و دیگر نیازی به عمل جراحی برای خارج کردن داربست نیست.

در اینجا یک مؤلفه دیگر تحت عنوان نرخ تخریب‌پذیری برای داربست‌ها مطرح می‌شود که هم‌زمان با شکل گرفتن بافت جدید و تازه باشد. زمانی که سلول‌های روی داربست توانایی حفظ خود را بدون نیاز به داربست به دست آورده و ساختار زمینه طبیعی در اطراف خود را بسازند، در این زمان تجزیه داربست شروع می‌شود. در نهایت، مواد حاصل از تخریب داربست توسط بدن فرد گیرنده جذب می‌شود. اگر این درجه و شدت تخریب‌پذیری در داربست بالا باشد، سلول‌ها فرصت کافی برای ساخت زمینه خارج سلولی را ندارد و در نتیجه با حذف کامل داربست قدرت زنده ماندن به طور مستقل را ندارند و از بین می‌روند و عمل کاشت، کارایی خود را نخواهد داشت. از طرف دیگر اگر شدت این مؤلفه پایین باشد یعنی زمان زیاد برای تخریب داربست نیاز باشد سلول‌های پوشش داده شده روی داربست به همراه حجم

زیادی از پروتئین‌ها و مواد زمینه سلولی باعث ایجاد بار اضافی روی داربست می‌شوند که به اصطلاح داربست قدرت حمل آن را ندارد؛ بنابراین تخریب ابتدایی و ذره به ذره در داربست وجود نداشته و این تخریب یک‌باره و کلی با از هم گسستن و پاره شدن داربست انجام می‌شود که این حالت برای بدن سمی محسوب می‌شود و پاسخ ایمنی به دنبال دارد و حتی در شرایط حاد منجر به پس زدن پیوند از طرف بدن بیمار می‌شود. در طول فرآیند ترمیم، به منظور ارائه پشتیبانی مداوم از سلول‌ها نرخ تخریب داربست طوری تنظیم می‌شود که مطابق با نرخ تکثیر سلول، نرخ تمایز سلول و نرخ رسوب زمینه خارج سلولی در ناحیه لانه گزینی باشد. بدین ترتیب مواد استفاده شده برای ساخت داربست باید به طور مناسب انتخاب شود که با حداقل واکنش و عوارض جانبی، منجر به افزایش چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌ها می‌شود [۳۲].

۳- قابل تزریق بودن داربست؛ این ویژگی به دو صورت بیان می‌شود: (الف) قابلیت تزریق سلول‌ها به آن وجود دارد. به طوری که در این حالت سلول‌ها پس از ورود به فضای داخل داربست روی سطح داربست جایگزین شده و پوششی از سلول‌ها روی سطح داربست است که در این حالت دیگر نیازی به پوشش دادن سلول‌ها با استفاده از مواد شیمیایی مثل تیتانیوم نیست [۳۳]. (ب) قابلیت تزریق داربست به همراه سلول‌های موجود در آن، بدون نیاز به عمل جراحی، به محل مورد نیاز در بدن، وجود دارد. به طوری که کاشت داربست در همان محل صورت می‌گیرد. این حالت بیشتر برای داربست‌های خونی مطرح است. با توجه به این موضوع داربست‌های قابل تزریق به دودسته هیدروژل و ریزکره تقسیم می‌شوند. داربست‌های هیدروژل مشتق شده از آلژینات، ژلاتین و فیبرین است. داربست‌های قابل تخریب هیدروژل از پلیمرهای آب‌دوست مانند پلی‌اتیلن گلاکول^۱ ساخته می‌شوند. این داربست‌ها محیط و شرایط ملایم‌تر و قابل‌کنترلی را برای رشد و تمایز سلول‌ها ایجاد می‌کند ولی این داربست‌ها کارایی بالا نداشته و دو مشکل عمده ایجاد می‌کنند: (الف) به دلیل ساختار حساس و ملایم آن‌ها، محدودیت برای انتقال دارد.

(ب) به دلیل آب‌دوست بودن این پلیمرها، سطح داربست غیرچسبنده بوده و خاصیت اتصالی مناسب داربست را ندارد. پلیمرهای ابگریز به دو صورت نانوفیبر و به فرم ریزکره (داربست‌های زمینه‌ای و قابل تزریق) ساخته می‌شود؛ اگرچه پلیمرها به محصولات جانبی اسیدی تجزیه می‌شود و این حالت اسیدی می‌تواند روی رشد و چسبندگی سلول اثر منفی داشته باشد [۳۴]. ریزکره‌ها بیشتر از جنس پلی لاکتیک/گلایکولیک اسید^۱ است که برای تکثیر سلول‌های داخل بدن به کاربرده می‌شود. در انتخاب داربست باید عوامل جانبی و فرعی را باید در نظر گرفت [۳۵].

۱- حفرات موجود در داربست با یکدیگر در ارتباط بوده و به هم پیوسته باشند به طوری که مثل سیستم گردش خون و رگ در بدن عمل کند.

۲- از موادی تهیه شود که بتوان توان تخریب و تجزیه آن را به راحتی کنترل کرد تا در نهایت جایگزین بافت هدف شود.

۳- دارای بار، قطبیت و خواص شیمیایی مناسب در سطح خود باشد به طوری که برای اتصال، تکثیر و تمایز سلول‌ها مناسب باشد.

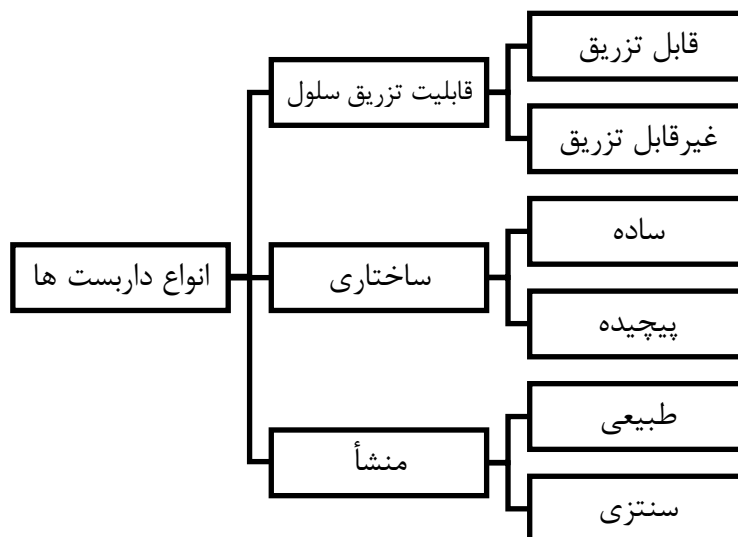
۴- دارای خواص مکانیکی مناسب باشد. شدت مقاومت مکانیکی در داربست باید متناسب با بافت هدف یا همان محل لانه‌گزینی باشد. مقاومت مکانیکی داربست باید به گونه‌ای محاسبه شود که در هنگام کار یا نقل و انتقال صدمه‌ای به آن وارد نشود.

۵- نباید سیستم ایمنی را تحریک و منجر به پاسخ ایمنی شود.

۶- به راحتی به اشکال و اندازه‌های مختلف تبدیل شود.

۲-۴-۱-انواع داربست‌ها

تقسیم‌بندی کلی برای داربست‌ها در نمودار زیر آمده است.



نمودار ۲-۱- تقسیم‌بندی داربست‌ها [۳۶]

در داربست‌های با ساختمان ساده تنها یک نوع پلیمر وجود دارد، ولی در داربست‌های پیچیده از چندین پلیمر استفاده می‌شود. حالتی از این داربست می‌تواند به صورت مخلوطی از چند پلیمر محلول باشد که به فرم مورد نظر قالب‌گیری شده‌اند. در حالت دیگر دو یا تعداد بیشتری پلیمرهای زیستی به فرم فیبر تهیه شده و سپس این الیاف را به صورت بافته شده در کنار یکدیگر قرار می‌دهند. همچنین داربست پیچیده می‌تواند تنها یک پلیمر باشد ولی با انواع مختلف نمک‌ها، مواد آلی و معدنی روی سطح آن تقویت شود به طوری که دیگر ساده نباشد و پیچیدگی بافت و یک زمینه طبیعی را به خود بگیرد [۳۶].

در پلیمرهای طبیعی چسبندگی سلول‌ها بیشتر است و در داربست‌های سنتزی می‌توان راحت‌تر ویژگی‌های مکانیکی و شدت تخریب پذیری را کنترل کرد. ویژگی‌های مکانیکی داربست اهمیت بالایی دارد زیرا کشت روی داربست منجر به افزایش تکثیر سلول‌ها به ویژه سلول‌های بنیادی می‌شود [۳۰].



شکل ۲-۲- طرح کلی یک داربست متخلخل [۱۷]

داربست‌های زیستی کاربردهای متنوع در کاشت بافت دارد. به‌طور عمده در بازسازی استخوان، غضروف، پوست، ماهیچه و سایر اندام‌های بدن استفاده می‌شود. به‌منظور ترمیم سریع‌تر و مؤثرتری در منطقه آسیب‌دیده، داربست‌ها به همراه بذر سلول‌های مناسب به کار می‌رود بدین ترتیب رشد بافت جدید را افزایش می‌یابد. خود این داربست‌ها نیز در طول زمان کاشت، تجزیه‌شده و توسط بافت‌های اطراف جذب می‌شود [۳۲].

با استفاده از روش‌های مرسوم ساخت داربست، ساختارهای متخلخل پیوسته به دست می‌آید. این روش‌ها شامل هشت گروه می‌شوند: روش خود تجمعی، اتصال رشته‌ای، گازکف، فروشویی ذره‌ای و قالب‌گیری حلال، امولسیون یخ خشک، قالب‌گیری گداز، روش حرارتی ناشی از جداسازی فاز، الکترورسی [۳۰].

۲-۵- سیمان‌های استخوانی

در سال‌های اخیر با پیشرفت علم مواد و ساخت اجزا مصنوعی بدن، انقلاب بزرگی در پزشکی ارتوپدی و دندانپزشکی به وجود آمده است. از عوامل این پیشرفت، می‌توان به تولید سیمان‌های استخوانی^۱ اشاره نمود. سیمان‌ها به دو منظور خاص، به‌عنوان تثبیت‌کننده پروتزها و ایمپلنت‌ها و به‌عنوان پرکننده‌های

استخوانی در جراحی‌های کلینیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۳۸ و ۳۹]. این سیمان‌ها بر دو پایه‌ی پلیمری و سرامیکی ساخته شده‌اند. از معروف‌ترین سیمان‌های پلیمری، سیمان اکریلیکی پلی‌متیل‌اکریلیت (PMMA) هست که به‌طور وسیعی در جراحی‌های ارتوپدی به‌عنوان عامل تثبیت پروتزها استفاده می‌شود. سابقه استفاده از این ماده پلیمری به دوران جنگ جهانی دوم برمی‌گردد. در آن زمان مشاهده گردید که خلبانان هواپیماهای جنگی که با قطعات و تکه‌های پلاستیکی اتاقک هواپیما که از جنس PMMA بودند، آسیب و صدمه دیدند، باگذشت زمان نیز باوجود تیکه‌های مذکور در بدن خود دچار واکنش‌های مزمن ناسازگار و مضر نشدند. از آن زمان PMMA به‌عنوان اولین نوع از پلاستیک‌های توسعه‌یافته در ساخت ایمپلنت‌ها و جهت جایگزینی اندام‌های مختلف مانند قرنیه چشم، جمجمه سر و ... مورد استفاده قرار گرفت. صدمات بیشمار در جنگ‌های جهانی موجب افزایش تقاضا برای جراحی و ترمیم اعضا از بین رفته بدن شد و رزین‌های PMMA به این منظور مورد استفاده قرار گرفتند. امروزه بیشترین حالت کاربردی این مواد، سیمان‌های استخوانی پلی‌اکریلیکی هست که وظیفه اصلی توزیع تنش در نواحی تماس بین استخوان پروتز را بر عهده‌دارند. درواقع این سیمان‌ها به‌عنوان یک‌فاز بینابینی میان پروتز فلزی با مدول بالا و استخوان قرار می‌گیرد و سبب انتقال و توزیع نیروی بارهای سیکی ایجادشده از پروتز به استخوان می‌شوند [۳۹]. سیمان‌های اکریلیکی عموماً از پلیمریزاسیون رادیکال آزاد مونومر متیل‌اکریلات (MMA) به دست می‌آیند که شامل فاز جامد PMMA است. پلیمریزاسیون در حضور بنزوئیل پراکسید که در فاز جامد قرار دارد، شروع می‌شود. آغازگر واکنش پلیمریزاسیون نیز در فاز مایع سیمان قرار داشته و شامل N، N-دی‌متیل -P- تولودین (DMT) خواهد بود. در اثر اختلاط دو قسمت پودر و مایع، دی‌بنزوئیل پراکسید به‌عنوان یک آغازگر واکنش پلیمریزاسیون عمل کرده و به یک منومر حمله کرده با آن واکنش می‌دهد که حاصل این فرآیند تشکیل رادیکال آزاد است. این رادیکال به منومر بعدی حمله‌ور شده و این عمل به‌طور زنجیره‌وار تا پلیمریزاسیون کامل همه مونومرهای ادامه یافته و سیستم گیرش سیمان کامل می‌گردد [۴۰]. از مشخصه‌های اصلی این سیمان‌ها استحکام و گیرش مناسب و از مشکلات آن‌ها، ایجاد حرارت محدود 90°C - 120°C در هنگام گیرش هست. مونومرهای

آکرلیکی بسیار واکنش پذیر بوده و در حین پلیمریزاسیون گرمای زیادی آزاد می‌کنند. میزان آستانه آسیب پذیری بافت استخوانی در حدود $48-60^{\circ}\text{C}$ است [۳۹]. لذا گرمای پلیمریزاسیون این سیمان سبب نکروز و از بین رفتن سلول‌ها در نواحی اتصال می‌شود. همچنین در بعضی مواقع این حرارت ممکن است سبب انبساط قطر رگ‌های خونی و در نتیجه سگته قلبی گردد [۴۱].

از دیگر مشکلات احتمالی این سیمان‌ها می‌توان به امکان ایجاد سرطان در شخص اشاره نمود. منومر متاکریلات از نوع آمین‌های حلقوی نوع سوم است که در صورت جدایی از پلیمر می‌تواند یک ترکیب سمی و سرطان‌زا محسوب شود. این مواد پس از واکنش با BPO اکسید شده و به آمین‌های نوع سوم صورت تغییر نیافته خواهند ماند [۴۴]. در موارد متعددی مشکلات تنفسی و قلبی به علت گردش منومر متیل متاکریلات گزارش شده است. یکی از بهترین راه‌حل‌ها برای کم کردن این مشکلات، استفاده از ترکیبات زیست سازگار سرامیکی است. افزودن ذرات سرامیکی کلسیم فسفاتی سنتز شده مشابه بافت معدنی استخوان، هیدروکسی‌آپاتیت، مقداری از این مشکلات را کاهش داده است. وجود ذرات هیدروکسی‌آپاتیت سبب کاهش دمای پلیمریزاسیون این سیمان‌ها می‌گردد. این ذرات با تشکیل یک بافت مشترک بین استخوان و سیمان آن‌ها را نیز تسریع می‌بخشند [۴۳ و ۴۴].

با توجه به مشکلات سیمان‌های پلیمری، لزوم تحقیق جهت تهیه سیمانی با خلوص زیستی مناسب مورد توجه جامع مهندسی پزشکی قرار گرفته که در این میان مواد سرامیکی به علت زیست سازگاری عالی در اولویت‌های تحقیقات قرار گرفته‌اند. سیمان‌هایی که بر پایه مواد سرامیکی ساخته شده باشند خواص زیست سازگاری بسیار خوبی دارند. این سیمان‌ها از موادی همچون کلسیم، فسفر، سدیم، پتاسیم و ... تشکیل می‌شوند که به‌طور طبیعی نیز در محیط فیزیولوژیکی بدن قرار دارند، لذا از زیست سازگاری خوبی برخوردارند. استفاده از کلسیم فسفات‌ها به صورت اشکال پیش‌ساخته و گرانول مدت‌هاست که در پزشکی مورد توجه قرار گرفته، اما استفاده از ترکیبی که قابلیت تزریق پذیری و سفت شدن در موضع معیوب استخوانی را داشته باشد، می‌تواند نویدبخش فصل جدیدی از به‌کارگیری

بایوسرامیک کلسیم فسفاتی در جراحی‌های ارتوپدی باشد. سنتز این دسته مواد از پیشینه زیادی در جهان برخوردار نیستند و با اینکه نمونه‌هایی از آن در حال حاضر به دنیای پزشکی معرفی شده و مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما همچنان تحقیقات بر روی بهسازی این سیمان‌ها ادامه دارد. این سیمان‌ها از اختلاط پودری با محلول آبی تشکیل می‌شوند و می‌توانند در عرض چند دقیقه در دمای اتاق یا بدن با واکنشی غیر گرمازا سفت شده و جایگزین عیوب استخوانی گردند [۴۵ و ۴۶].

۲-۵-۱- تقسیم‌بندی سیمان‌های کلسیم فسفاتی

با توجه به تحقیقات انجام شده در این زمینه، هنوز تقسیم‌بندی جامع و کاملی برای سیمان‌ها ارائه نشده است؛ اما برخی از محققین با توجه به فاز نهایی کلسیم فسفات رسوبی، آن‌ها را به چهار دسته تقسیم‌بندی نموده‌اند.

الف-سیمان‌های برایشیتی (DCPD)

ب-سیمان‌های فسفات کلسیمی آمورف (ACP)

ج-سیمان‌های هیدروکسی‌آپاتیت (HAp)

د-سیمان‌های هیدروکسی‌آپاتیت با میزان کلسیم ناقص (CDHA)

گروهی نیز با توجه به این مطلب که فسفات کلسیم‌ها تنها به دو صورت مینرال‌های آپاتیتی^۱ و برایشیتی^۲ در محیط بدن پایدار می‌مانند، آن‌ها را به دو دسته سیمان‌های آپاتیتی و برایشیتی تقسیم نموده‌اند [۴۶ و ۴۷].

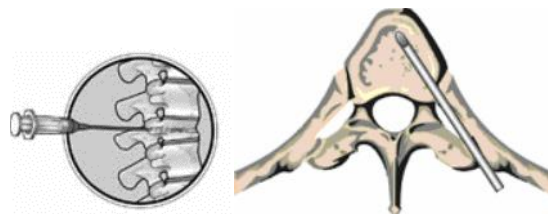
۱- Apatite

۲- Brushite

۲-۵-۲- کاربردهایی از سیمان فسفات کلسیمی

برخلاف تصور عمومی از کلمه سیمان که چسبندگی و سخت شدن را تداعی می‌کند، قابلیت تزریق پذیری را می‌توان از مهم‌ترین خاصیت این سیمان‌ها عنوان کرد. در ابتدا این مواد به صورت خمیری نرم و انعطاف‌پذیر هستند که پس از تزریق به داخل حفره‌ها و عیوب استخوانی سفت می‌شوند. گروهی از سیمان‌ها پس از سفت شدن در محیط فیزیولوژی بدن به مرور زمان تخریب شده و با تخریب کنترل شده‌ای جای خود را به بافت جدید استخوان در حال رشد می‌دهند [۴۸].

این مواد علاوه بر زیست سازگاری موجب تشویق به استخوان‌سازی و ایجاد بافت جدید نیز می‌گردند و کمترین واکنش‌های التهابی را دارند که می‌توان بدون ایجاد جراحات‌های زیاد و با استفاده از تفنگ‌های تزریقی، عیوب و حفره‌های ایجاد شده بین ستون فقرات را پر کرد [۴۹ و ۵۰].



شکل ۲-۳- نمایی از پر کردن عیوب ستون فقرات توسط سیمان استخوانی [۱]

از دیگر کاربردهای این سیمان‌ها جایگزینی پیوندهای استخوانی اتوگرافت و آلوگرافت هست. اگرچه این دو پیوند هنوز مؤثرترین روش جهت ترمیم عیوب استخوانی در جراحی‌های ارتوپدی می‌باشند، اما محدودیت‌ها و معایبی همچون عمل ثانویه بر روی بیمار، کمیاب بودن عضو دهنده، پس زدن سیستم ایمن بدن و انتقال عوامل بیماری‌زا، جراحان را به استفاده از این سیمان‌ها تشویق نموده است. یک ماده ایدئال برای این منظور علاوه بر اینکه باید برای بافت گیرنده قابل تحمل باشد و هیچ‌گونه اثر سوء زیستی نداشته باشد. باید محرکی برای استخوان‌سازی نیز باشد. از این سیمان‌ها می‌توان به عنوان پیپت‌های بیولوژیکی حامل آنتی‌بیوتیک‌ها و فاکتور رشد نیز استفاده نمود. موادی نظیر BMP، FGF، PDGF، TGF،... به صورت دیسپرس و یکنواخت در داخل سیمان قرار گرفته و با توجه به نرخ تخلخل‌ها، میزان

تخریب سیمان در بدن، گذشت زمان و ... از سیمان جدا شده و در موضع مورد نظر قرار می‌گیرند. همچنین از این سیمان‌ها می‌توان به‌عنوان حامل داروهای درمان پوکی استخوان نظیر بی‌فسفات‌ها استفاده نمود [۵۱]. هرچند عده‌ای از محققین معتقد که می‌توان از این سیمان در تثبیت پروتزهای فلزی استخوان استفاده کرد، اما استحکام پایین این سیمان‌ها نسبت به سیمان‌های PMMA به‌کارگیری آن‌ها با مشکل روبرو می‌سازد. در جراحی فک و جمجمه به علت عدم اعمال نیروی زیاد بر استخوان‌های این نواحی، می‌توان از این سیمان‌ها استفاده نمود [۵۶ و ۵۵]. جراحان مغز و اعصاب، عیوب (Craniectomy) را پس از برداشتن عصب زیر استخوان از کانال‌های (Shwanoma) توسط این سیمان‌ها ترمیم می‌نمایند، همچنین در بازسازی فرورفتگی‌های جمجمه که لوب‌های مغز را در خود جای می‌دهند و استخوان منطقه گیجگاهی از این سیمان‌ها استفاده می‌شود. بازسازی کامل استخوان‌های جمجمه حدود دو سال به طول می‌انجامد. میزان موفقیت در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۳ بیمار با عیوب جمجمه‌ای که توسط سیمان کلسیم فسفاتی Bone Source تحت معالجه قرار گرفتند، حدود ۹۷٪ گزارش شده است [۵۵ و ۵۷ و ۵۸]. علاوه بر جراحان ارتوپدی و مغز و اعصاب، دندانپزشکی نیز از این سیمان در جراحی‌های فک و دهان و کاشت ایمپلنت‌های پریدنتال و پالپ‌ها و پولیش مینرالی دندان‌ها استفاده می‌نمایند. این سیمان‌ها در جراحی جمجمه نیز کاربرد دارند [۵۶ و ۵۷].

اولین سیمان استخوانی فسفات کلسیمی در سال ۱۹۸۷ سنتز شد و تحقیقات جهت بهینه‌سازی آن همچنان ادامه دارد. این سیمان هیدروکسی‌آپاتیت از دو جز تتراکلسیم فسفات TTCP و برایشیت یا مونتیت DCPA یا DCPD تشکیل شده است. این مواد در محیط آبی واکنش داده و در محیط بدن به فاز هیدروکسی‌آپاتیت تبدیل می‌شوند. واکنشی که سبب تشکیل هیدروکسی‌آپاتیت می‌گردد، به‌صورت

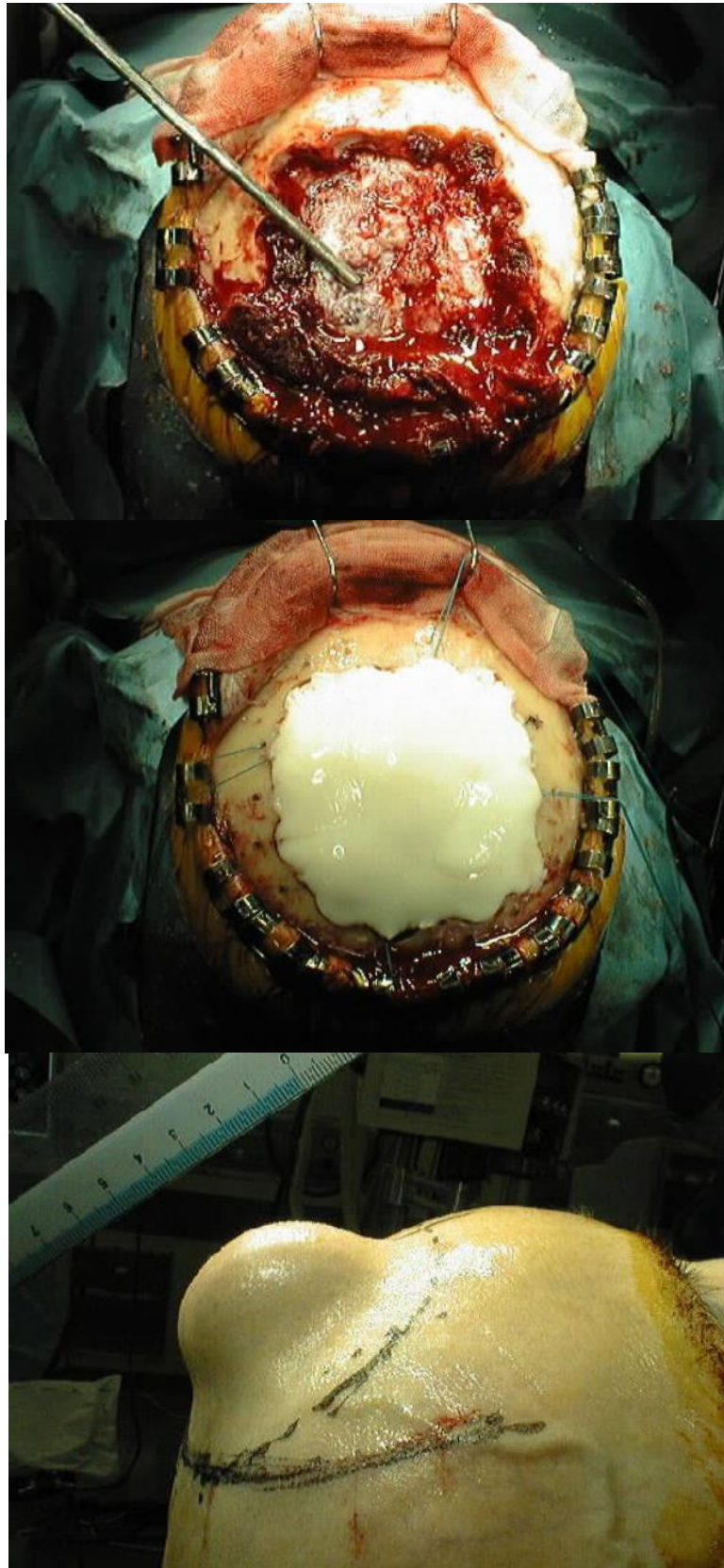


هست. تحقیقات تکمیلی نشان داد، افزودن ذرات HAp به‌عنوان عامل جوانه‌زا باعث کاهش زمان گیرش و سرعت انجام واکنش و تشکیل فاز هیدروکسی‌آپاتیت در مدت کوتاه‌تر می‌شود [۵۸]. بررسی‌های حاصل

از کاشت سیمان مذکور در استخوان خرگوشی نشان داد که پس از گذشت هفتاد روز جایگزینی استخوانی حاصل شده و استحکام سیمان نیز به ۷۳٪ استحکام طبیعی می‌رسد. ایشیکاوا^۱ و همکارانش اعتقاد دارند که سیمان آپاتیتی برخلاف آپاتیت زینتر شده، توانایی جایگزینی توسط استخوان را دارد و افزودن اسید ضعیف NaHCO_3 به سیمان TTCP-DCPD در انحلال سیمان آپاتیتی و جایگزینی سریع‌تر سیمان آپاتیتی مفید خواهد بود اما افزودن این اسید ضعیف، باعث کاهش خواص مکانیکی می‌گردد [۵۹].

دریسنس^۲ و همکارانش حدود صد فرمولاسیون از ترکیبات فسفات و کلسیم را که می‌توانند در تهیه سیمان مورد استفاده قرار گیرند را بررسی کردند تا بتوانند به یک قانون کلی در ارتباط با سیمان‌های فسفات کلسیمی دست یابند. تحقیقات این گروه نشان داد که تعداد معدودی از ترکیبات کلسیم فسفاتی با خاصیت اسیدی را می‌توان با جزء دیگر بازی ترکیب نمود تا ماده‌ای با خاصیت سیمانی حاصل گردد. از صد فرمول مورد تحقیق این گروه، تنها پانزده فرمول آن خاصیت گیرش در دمای اتاق برخوردار بودند. سیمان معرفی شده توسط این ترکیب اصلی α -TCP، DCPD بود که قسمت عمده‌ی سیمان را تشکیل می‌دهند، به این مواد افزودنی‌های نظیر HAp و CaCO_3 نیز افزوده گردید [۶۰ و ۶۱]. بررسی‌های XRD از این سیمان نشان داد که باگذشت زمان، پیک مربوط به DCPD به صورت خطی کاهش یافته و پیک مربوط به فاز آپاتیت HAp به صورت خطی افزایش می‌یابد [۶۵]. وجود CaCO_3 نه تنها باعث بهبود خواص مکانیکی سیمان می‌شود، بلکه سبب می‌گردد هیدروکسی آپاتیت تشکیل شده با ساختار آپاتیتی استخوان اشتباه بیشتری پیدا کند. بررسی‌های رشد مغز استخوان انسان بر روی سیمان α -TCP، DCPD همراه با CaCO_3 و PHA نشان داد که این سیستم از خاصیت استخوان‌سازی مناسبی برخوردار است [۶۶]. نمونه‌ی دیگری از این سیمان‌ها توسط کوراشینا^۳ و همکارانش تهیه گردید. این سیمان شامل α -TCP، DCPD و TTCP و فاز مایع آن حاوی سدیم کندروتین سولفات و سدیم ساکسینات است [۶۴].

1- Ishikawa
2- Driessens
3-Kurashina



تصویر ۱-۲ نمایی از کاربرد سیمان کلسیم فسفاتی در جراحی جمجمه [۵۳]

۲-۵-۳- خواص لازم جهت کاربردهای کلینیکی

سیمان استخوان فسفات کلسیمی از یک قسمت مایع و یک قسمت پودری تشکیل می‌شود که با نسبت مشخصی باهم مخلوط می‌شوند. از اختلاط این دو قسمت، رسوب یک یا چند ترکیب فسفات کلسیمی به صورت سیمان حاصل می‌شود. برای کاربردهای کلینیکی در این سیمان‌ها پارامترهای نظیر گیرش اولیه^۱ (I) و گیرش نهایی^۲ (F)، استحکام فشاری سیمان^۳ (CS) و تزریق پذیری^۴ آن حائز اهمیت است. خایرون^۵ و همکارانش پس از بررسی وضعیت این سیمان‌ها و محدودیت‌های کاربرد کلینیکی آن، چهار شرط $۱ < I (min) < ۲$ ، $CT > ۱$ ، $F (min) < ۱۵$ ، $CS > ۳۰ \text{ Mpa}$ را برای کاربردهای کلینیکی در نظر گرفته‌اند [۴۸]. همچنین به چهار پارامتر مذکور باید پارامتر مهم و اساسی تزریق پذیری یعنی به دست آوردن خمیری با ویسکوزیته مناسب جهت تزریق به عیوب استخوانی را نیز اضافه نمود.

با توجه به محدودیت‌های زمانی در جراحی‌ها، زمان گیرش سیمان‌ها بسیار اهمیت دارد. در ارتباط با سیمان استخوانی فسفات کلسیمی؛ زمان گیرش اولیه، زمان چسبندگی سیمان (CT)^۶ و زمان گیرش نهایی مورد توجه است. زمان گیرش اولیه برابر زمانی است که سیمان شکلی به خود گرفته و به‌طور طبیعی تغییر شکل نمی‌دهد مگر در حالتی که تحت یک نیروی خارجی قرار بگیرد، پس سیمان باید قبل از زمان گیرش اولیه به کار رود. شرط دوم زمان چسبندگی است. سیمان باید قبل از گیرش اولیه و بعد از گذشت زمان چسبندگی استفاده گردد. جراح باید حداقل یک دقیقه قبل از گیرش اولیه سیمان، ماده را قالب‌گیری کرده و به موضع مورد نظر تزریق نماید. شرط سوم زمان گیرش نهایی است که برابر زمانی است که سیمان بدون اینکه خراشی ببیند یا تغییر شکل دهد، قابل لمس شدن باشد. جراح موظف است که پس از گذشت زمان گیرش نهایی موضع جراحی را ببندد تا تغییر شکلی بر روی سیمان رخ

1-Initial Setting Time

2-Final Setting Time

3-Comparessive Strength

4-Injectable

5-Khairoun

6 -Cohesion Time

ندهد. زمان گیرش اولیه بین ۲ تا ۸ دقیقه است بعد از تزریق سیمان به موضع موردنظر، مدت زمانی، جهت سفت شدن سیمان موردنظر لازم است که نباید قبل از گیرش نهایی به این سیمان نیرویی وارد شود، زیرا تنش های مکانیکی کم نیز باعث ایجاد ترک هایی می شود که استحکام را کاهش می دهد، لذا بستن زخم باید تا پس از زمان گیرش ثانویه به تأخیر افتد. زمان گیرش برای کاربردهای مربوط به دندانپزشکی حدود ۲ تا ۴ دقیقه است اما در جراحی های ارتوپدی، زمان گیرش اولیه حدود ۸ دقیقه و زمان گیرش نهایی کمتر از ۱۵ دقیقه در نظر گرفته شده است [۶۷-۶۵]. پارامترهای مختلفی بر روی زمان گیرش سیمان مؤثر است که از آن جمله می توان به نوع ماده به کاررفته در فاز جامد و مایع، نسبت فاز مایع به پودر (L/P)، غلظت فاز مایع، اندازه ذرات پودر، دمایی که سیمان در آن به کاررفته و ... اشاره نمود [۶۷].

برای اندازه گیری زمان گیرش معمولاً از دستگاه ویکات^۱ و یا گیل مور^۲ استفاده می شود. اساس کار هر دو دستگاه مشابه هست و بر اساس میزان فرورفتن سوزن یا میله هایی با قطر و وزن مخصوص در نمونه ها هست. سوزن دستگاه اندازه گیری، پس از سفت شدن ابتدایی یا نهایی دیگر نمی تواند در سیمان ترک ایجاد کرده و یا عبور از ناحیه سطحی به داخل سیمان وارد شود [۶۸ و ۶۹].

مهم ترین مشکل در ارتباط با سیمان های فسفات کلسیمی به دست آوردن سیمانی با خواص مکانیکی مناسب می باشد، این سیمان ها باید حداقل استحکام فشاری مربوط به استخوان تراپکولار^۳ را که در حدود ۳۰ Mpa می باشد را دارا باشند [۱۳]. سایر استحکام ها نظیر استحکام کششی، سختی و ضریب کشسانی این سیمان ها با توجه به محیط کاربردی موردنظر اهمیت پیدا خواهند کرد. برای اندازه گیری استحکام فشاری معمولاً از دستگاه آزمون (Instron Universal) با سرعت اعمال نیرو ۱ میلی متر در دقیقه استفاده می شود. سرعت گیرش سیمان با استحکام سیمان به طور مستقیم در ارتباط است. دمای

1-Vicat

2-Gilmore

3-Trabecular

گیرش و اندازه ذرات تشکیل دهنده سیمان نسبت فاز مایع به پودر (L/P)، غلظت فاز مایع، pH فاز مایع و ... در میزان استحکام مؤثر خواهد بود. به طور کلی با مقایسه سیمان‌های فسفات کلسیمی می‌توان گفت که اکثر سیمان‌های کلسیم فسفاتی از استحکام لازم جهت تثبیت ایمپلنت‌های ارتوپدی در نواحی تحت بار مناسب نبوده و اکثر تحقیقات اخیر بر روی راه‌های افزایش استحکام این سیمان‌ها معطوف شده است [۷۰ و ۷۱].

یکی از مزایای مهم این سیمان‌ها در جراحی‌های ارتوپدی قابلیت تزریق پذیری آن‌ها می‌باشد. هدف از تزریق پذیری به دست آوردن خمیر سیمانی با ویسکوزیته مناسب می‌باشد. بعضی از سیمان‌های فسفات کلسیمی وقتی برای تزریق تحت فشار قرار می‌گیرند به یک خمیر نازک بیرون آمده از سرنگ و یک جرم باقی مانده تفکیک می‌شوند. به این پدیده در اصطلاح فیلتر پرس می‌گویند. برای اجتناب از این حالت انتخاب خمیری یکنواخت با ویسکوزیته مناسب در اولویت کار قرار می‌گیرد [۴۶]. تحقیقات نشان داده است که تزریق پذیری با افزایش نسبت L/P افزایش می‌یابد و با تغییرات ویسکوزیته نسبت معکوس دارد [۱۰]. پس از گذشت زمان خمیری شدن، رفتار مکانیکی خمیر سیمانی بسیار ترد و شکننده می‌شود، لذا به دلایل مکانیکی و فیزیکی باید زمان به کارگیری این سیمان قبل از زمان خشک شدن خمیر سیمان باشد.

۲-۶- هیدروکسی آپاتیت

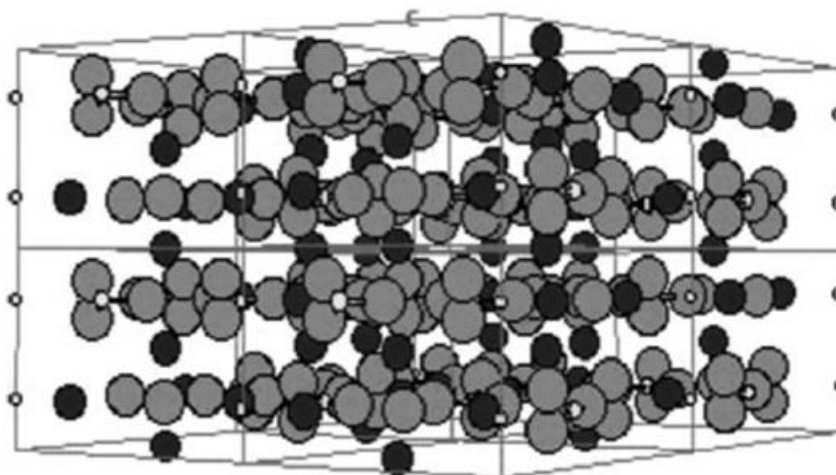
هیدروکسی آپاتیت سرامیکی از خانواده بزرگ آپاتیت‌ها است. عنوان آپاتیت توصیف کننده گستره وسیعی از مواد با ساختار مشابه هگزاگونال ولی با ترکیب شیمیایی متفاوت می‌باشد. آپاتیت‌ها دارای فرمول کلی $A_{10}(BO_4)_6X_2$ هستند .

هیدروکسی آپاتیت ترکیبی با فرمول $Ca_5(PO_4)_3(OH)$ با وزن مولکولی ۳۱،۵۰۲ دارای ۸۹،۳۸٪ کلسیم و ۵،۱۸٪ فسفر می‌باشد بافت ساختمانی هیدروکسی آپاتیت شباهت زیادی به بافت ساختمانی هیدروکسی آپاتیت استخوان $Ca_{10}(PO_4)_5(OH)$ دارد [۲].

جدول ۲-۳ انواع کلسیم فسفات‌ها [۲]

فرمول شیمیایی	نسبت اتمی Ca/P	نام گونه کلسیم فسفات
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)\cdot\text{H}_2\text{O}$	۰,۵	Monohydratecalciumphosphate(MCPH)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	۰,۵	Monocalcium phosphate(MCP)
$\text{Ca}(\text{HPO}_4)_2\text{H}_2\text{O}$	۱,۰	Dicalcium phosphate dehydrate(DCPD)
$\text{A and } \beta -\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	۱,۵	Tricalcium phosphate(TCP)
$\text{Ca}_8(\text{PO}_4)_6\cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$	۱,۳۳	Octacalcium phosphate (OCP)
$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$	۱,۶۷	Hydroxyapatite(HAP)

همان‌طور که قبلاً بیان شد هیدروکسی‌آپاتیت جزء معدنی و اصلی تشکیل‌دهنده استخوان می‌باشد که در درمان ضایعات استخوان و یا ساخت کاشتنی‌های مورد استفاده در دندانپزشکی یا ارتوپدی به علت زیست‌سازگاری آن کاربرد فراوان دارد. فسفات کلسیم به خاطر خاصیت زیست‌فعالی آن به‌طور وسیع در ارتوپدی استفاده می‌شود. از ویژگی‌های دیگر آن قابلیت هدایت استخوانی، غیر سمی و غیر التهابی و ایمونولوژی بودن آن اشاره نمود. در بدن هیچ‌گونه تأثیر سمی بر جای نمی‌گذارد [۲].



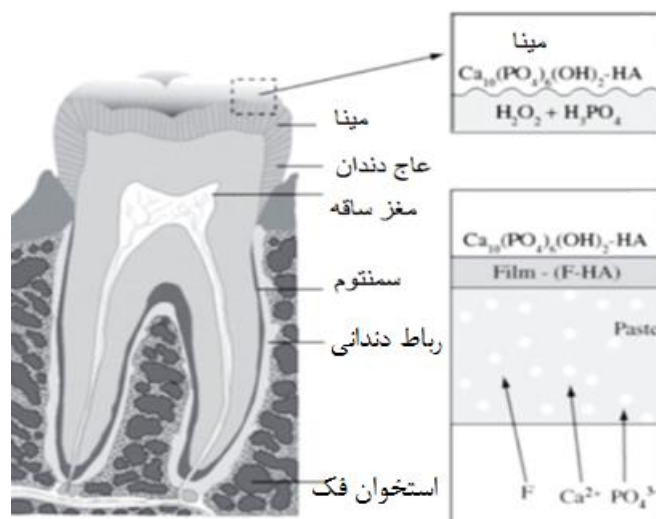
شکل ۲-۴ ساختار اتمی HAP - اتم‌های سفید کوچک: فسفر، اتم‌های بزرگ‌تر خاکستری: اکسیژن، اتم‌های سیاه متوسط: کلسیم [۷۲]

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که هیدروکسی‌آپاتیت نانوساختار، خواص مکانیکی بالاتر و زیست‌سازگاری مطلوب‌تری نسبت به نمونه‌های میکرومتری در محیط بدن از خود نشان می‌دهد. ذرات نانو سطح ویژه بسیار بیشتری نسبت به ذرات میکرونی دارند، لذا خواص زیست‌فعالی بیشتری را به کامپوزیت می‌بخشد از طرفی استفاده از ذرات در مقیاس نانو به استخوان طبیعی بسیار شبیه بوده و این مسئله باعث افزایش استحکام استخوان می‌شود. این خواص، هنگامی در حالت بهینه قرار می‌گیرند که ذرات نانومتری هیدروکسی‌آپاتیت از اندازه و شکل یکنواخت و کمترین میزان آگلومره شدن برخوردار باشند [۲].

هیدروکسی‌آپاتیت به دو نوع هیدروکسی‌آپاتیت کروی و سوزنی تقسیم می‌شود.

۲-۶-۱- موارد استفاده از محصولات هیدروکسی‌آپاتیت در پزشکی

هیدروکسی‌آپاتیت در حوزه ارتوپدی در مواردی همان‌طور که بیان شد در سیمان استخوان، ترمیم استخوان، مهندسی بافت و در دندانپزشکی در ایمپلنت‌های فک و دهان، ترمیم دندان، مواد پیشگیری‌کننده، مهندسی بافت دندان و همچنین برای پوشش بر روی سطح ایمپلنت‌های فلزی، رهایش دارو، در بیوسنسورها، کنترل‌های زیست‌محیطی، فرآیندهای تخمیر و صنایع غذایی، به‌عنوان کاتالیست در واکنش‌های هیدروژنه شدن، آب‌زدایی الکل‌ها، به‌عنوان یون زدا از پساب‌های صنعتی، حذف یون‌های سنگین و استفاده در ستون‌های کروماتوگرافی و مواد میزبان برای لیزر از کاربردهای هیدروکسی‌آپاتیت است [۲].



شکل ۲-۵: ساختار هیدروکسی آپاتیت موجود در دندان [۷۳]

۲-۷- پلیمرهای طبیعی زیست تخریب پذیر

پلیمرهای طبیعی پلیمرهایی هستند که توسط سیستم‌های بیولوژیکی مانند میکروارگانیسم‌ها، گیاهان و حیوانات تولید می‌شود. بشر در طول تاریخ، به‌طور گسترده از مواد بیولوژیکی مانند پشم، چرم، ابریشم و سلولز استفاده کرده است. پلیمرهای طبیعی مصارف گسترده‌ای دارند. به‌عنوان چسب زخم، ماده جاذب، تهیه لوازم آرایشی، رهایش دارو، داربست‌های پزشکی و حتی تولیدات نساجی نقش دارند. از آنجایی که پلیمرهای طبیعی در مقایسه با پلیمرهای صنعتی سازگاری محیطی بهتری دارند تلاش‌های بیشتری برای کاهش قیمت آن‌ها باید صورت بگیرد، زیرا پلیمرهای طبیعی موجود، دو تا پنج برابر گران‌تر از پلیمرهای مصنوعی هستند [۷۷]. از مزایای پلیمرهای طبیعی می‌توان به شباهت آن‌ها با بافت میزبان اشاره کرد. از طرف دیگر توانایی آن‌ها در ارتباط داشتن با محیط بیولوژیکی، همچنین سازگاری متابولیکی، عدم سمی بودن و کاهش واکنش‌های التهابی، همچنین توانایی تخریب به‌وسیله آنزیم‌های طبیعی که در کاربردهای کوتاه‌مدت بسیار مطلوب است. از محصولات تخریب‌شده آن‌ها می‌توان در متابولیسم‌های سلولی استفاده نمود و کنترل نرخ تخریب با اتصال عرضی کردن آن‌ها از مزایای آن‌ها محسوب می‌شود [۷۴]. از معایب پلیمرهای طبیعی می‌توان به ایمنوجنسیتی اشاره کرد که به معنای این است که بعضی از پلیمرهای طبیعی دارای سایت‌هایی هستند که می‌تواند واکنش‌های ایمنی در بدن را

فعال کنند. آن‌ها همچنین باعث ایجاد حساسیت دمایی شوند؛ پلیمرهای طبیعی معمولاً قبل از اینکه به نقطه ذوب برسند تجزیه شده و تغییر ساختار می‌دهند و مشابه ترموپلاست‌ها امکان شکل‌دهی آن‌ها در حالت مذاب نیست. همچنین فرآوری آن‌ها با توجه به ساختار پیچیده آن‌ها مشکل است. از معایب دیگر آن‌ها این است که چون از منابع مختلف حیوانی، گیاهی و ... تهیه می‌شوند امکان انتقال بیماری از گونه‌های دیگر به انسان وجود دارد [۷۴].

۲-۷-۱- روش‌های موجود برای تولید پلیمرهای طبیعی

روش‌های متعددی برای تولید پلیمرها وجود دارد از جمله: استفاده مستقیم از مواد تجزیه شدنی حاصل از گیاه (سلولز)، مصرف مستقیم پلیمرهای تجزیه شدنی حیوانی مانند کلاژن، مهندسی ژنتیک برای تولید پلیمرهای طبیعی، دست‌کاری گیاهان برای تولید پلیمرهای طبیعی مثل PHA، دست‌کاری ژنتیکی حیوانات برای تولید ابریشم با استفاده از تار عنکبوت، تخمیر میکروبی و دست‌کاری موادی مانند PHA [۷۴].

۲-۷-۲- انواع پلیمرهای طبیعی

- پلی ساکاریدها (سلولز، کیتین، کیتوسان، آلژینات، دکستران، گزانتان و هیالورونیک اسید)

- پروتئین‌ها و پلی امیدها (کلاژن، ژلاتین و ابریشم)

- پلی استرها (خانواده پلی هیدروکسی آلکانوات: PHB, PHV, PHBV, P₄HB, PHO, PHBHHx) [۷۴].

۲-۸-هیالورونیک اسید

در سال ۱۹۳۴، جان پالمر^۱ و کارل مایر^۲ در مجله زیستی در مورد یک پلی ساکارید غیرمعمول با وزن مولکولی بسیار بالا جداشده از زجاجیه چشم گاو نوشتند. در ابتدا آن‌ها به ماده جدید اسم هیالورونیک اسید (HA و نام مدرن هیالورونان) مشتق شده از زجاجی (شیشه شیشه‌ای مانند در ظاهر) و " اورانیک اسید " دادند. درحالی که مایر و پالمر به‌طور کلی کسانی هستند که هیالورونیک اسید را کشف کردند، منصفانه است که به ۱۹۱۸ برگردیم که لون^۳ و لوپزسوارز^۴ یک پلی ساکارید جدید از تنه زجاجی و بند ناف جدا کرده بودند. که شامل گلوکز آمین، اسید گلوکورونیک و یک مقدار کمی از یون‌های سولفات بود. این واضح است که این ماده درواقع هیالورونیک اسید استخراج‌شده همراه با مخلوطی از گلیکوزامینوگلیکان سولفاته بوده است [۷۵].

در زمان کشف هیالورونان، پلی ساکاریدها که بخش عمده‌ای از مواد الی در سیاره‌ی ما هستند، در حال حاضر به‌خوبی شناخته‌شده بودند. یک عدد موکوپلی ساکاریدها با اصطلاح، در حال حاضر به‌عنوان گلیکوزامینوگلیکانها شناخته‌شده است، که در حال حاضر کشف‌شده است. هیالورونیک اسید شناخته‌شده متعلق به این کلاس است. موکوپلی ساکاریدها که از ماده لزج جداشده، تا خصوصیات گرانروی چسبناکی، به آن بدهد. این خصوصیات، به‌نوبه خود، مربوط به توانایی امینوگلیکان در اتصال به مقدار قابل توجهی از آب مربوط می‌شود [۷۵].

در طول ۱۰ سال بعدی، مایر و دیگر نویسندگان هیالورونان جداشده از اندام‌های مختلف حیوانی، برای مثال، پلی ساکارید در مایع مفصلی پیدا شد، بند ناف و به‌تازگی این امکان وجود دارد که HA تقریباً از همه بافت مهره‌داران استخراج شود. در سال ۱۹۳۷ کندال هیالورونان را از کپسول استرپتوکوک گروه

1-John Palmer

2-Karl Meyer

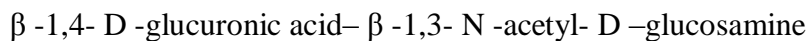
3-Levene

4 -Lopez-Suarez

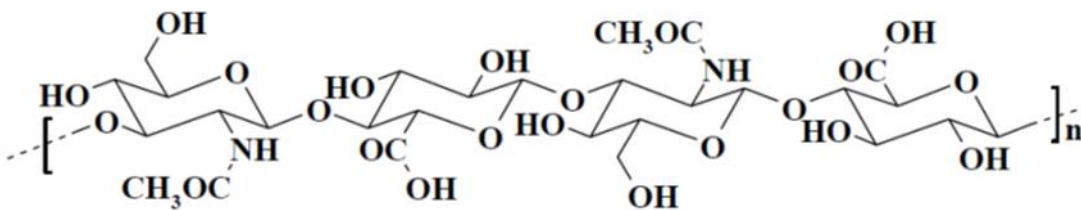
A و C جدا کرد. این کار اهمیت بزرگ علمی و عملی داشت. همان طور که امروزه گروه‌های استرپتوکوک مقرون به صرفه ترین و قابل اعتمادترین منبع برای تولید صنعتی هیالورونیک اسید است [۷۵].

چندین پژوهش مهم در راستای شناسایی اسید هیالورونیک در نیمه اول قرن بیستم انجام شدند. به تازگی، آن‌ها شاخه‌های مستقل در حصار رشته‌های مختلف علوم از جمله شیمی پلیمر، رادیوشیمی، بیوشیمی، زیست‌شناسی مولکولی، پزشکی و گلیکولوژی توسعه دادند. اصطلاح دوم در سال ۱۹۸۸ در توصیف یک شاخه‌ای از علم که ترکیبی از بیوشیمی سنتی از هیدروکربن با یک درک مدرن از نقش قندهای پیچیده در زیست‌شناسی سلولی و مولکولی پذیرفته شد [۷۵].

هیالورونیک اسید یا هیالورونان، یک پلی ساکارید خطی است که از واحد تناوبی یک دی ساکارید تکراری تشکیل شده است.



HA غیر سولفات گلیکوزامینوگلیکان است و در سراسر بدن از زجاجیه چشم تا زمینه خارج سلولی (ECM) بافت غضروف یافت می‌شود. HA یک ماکرومولکول پلی آنیون بسیار هیدراته است. با وزن مولکولی ۱۰۰۰۰۰ دالتون در سرم تا ۸۰۰۰۰۰ دالتون در زجاجیه، HA جز اصلی ECM است.



شکل ۲-۸: ساختار هیالورونیک اسید [۶۶]

ساختار HA نسبتاً منظم است. تنها انحراف جابه‌جایی احتمالی آن -استیل-دی-گلوکزآمین توسط داستیله گلوکز آمین باقی مانده است.

ماکرومولکول HA می‌تواند اشکال مختلف، اندازه، تنظیمات اتخاذ کند، درحالی‌که تحت شرایط فیزیولوژیکی طبیعی در ECM اعتقاد بر این است که در یک فرم ماریپچ رندوم رخ می‌دهد. HA می‌تواند آزادانه گردش کند یا در حالت همراه بافت وجود داشته باشد. به دلیل خواص متنوع زیستی‌اش و خواص جالب ویسکوالاستیکی‌اش، HA از جرم مولی بالا، متوسط یا پایین در کاربردهای متعددی در پزشکی و لوازم‌آرایی‌های بهداشتی یافت می‌شود [۷۵].

۲-۸-۱- منابع هیالورونان

در حال حاضر، مشخص شده است که HA یک ماکرومولکول غیرفعال از بافت همبند نیست، اما یک پلیمر زیستی بسیار فعال متابولیسمی است. نیمه‌عمر آن در مفاصل ۱-۳۰ هفته، ۱-۲ روز در اپیدرم و میان‌پوست و تنها ۵-۲ دقیقه در جریان خون است. به عبارت دیگر، در طول یک روز، حدود ۵ گرم از HA خشک را در بدن یک مرد بالغ ۷۰-کیلوگرم می‌توان سنتز و جدا کرد، یک سوم از کل مقدار HA در بدن است. HA در بافت‌های همبند مهره‌داران همانند مفاصل، مواد شفاف، بند ناف، غضروف‌ها، پوست و تاج‌خروس وجود دارد. اولین بار اسید هیالورونیک از مایع شفاف چشم جدا شد. سپس گزارش‌هایی از ۲ باکتری (استرپتوکوکوس گروه A و C) به دست آمد بر این مبنا که این دو باکتری کپسولی را تولید می‌کنند که متشکل از پلیمرهای اسید هیالورونیک است که با هیالورونیک اسید یافت شده در بافت‌های همبند پستانداران یکسان است. فرآیند تولید هیالورونیک اسید توسط میکروارگانیسم‌های مولد آن طراحی شده است و برای تولید تجاری استفاده می‌شود [۷۵].

جدول ۲-۵ هیالورونیک اسید محتوا در بافت‌های مختلف [۷۵]

بافت (مایع)	محتوا، میلی گرم / گرم (میلی لیتر)
تاج خروس بالغ	بیش از ۷,۵
تنه زجاجیه چشم	۰,۱-۱,۴
مایع سینوویال ^۱	۱,۳-۴,۰
غضروف شفاف	۱,۰
بند ناف	۴,۱
اپیدرم ^۲	۰,۱
درما	۰,۲-۰,۵
مایع آمنیوتیک	۲۰

۲-۸-۲- کاربردهای اولیه پزشکی هیالورونیک اسید

در طول نیمه دوم قرن بیستم، HA در بافت‌های مختلف و مایعات از استخوان‌های مهره حیوانات و همچنین انسان کشف شد. همچنین کاربردهای بالینی، بیشتر برای جراحی چشم، درمان بیماری‌های مفاصل و طب زیبایی مشخص شد. اولین کاربرد واقعی از HA در به‌کارگیری دارویی در واقع تا سال ۱۹۴۳ در طول جنگ جهانی دوم رخ نداد. گامالیا^۳ باند پیچیده‌ای به‌منظور درمان سرمازدگی سربازان در بیمارستان صحرایی نظامی ایجاد کرد. جزء اصلی پانسمان عصاره‌ای از بند ناف بود، که او به "عامل بازسازی" نامید. روش او بعداً آن توسط وزارت بهداشت و دارو اتحاد جماهیر شوروی سابق مورد تأیید و نام "تقویت‌کننده" را دریافت کرد. واضح است که HA یکی از عوامل اصلی در جهت اثر مثبت درمان

1-Synovial

2-Epidermis

3-N.F. Gamaleya

بود، با توجه به اینکه بند ناف انسان شامل مقدار قابل توجهی از HA است. در واقع، در این زمان بند ناف به عنوان یکی از مهم ترین منابع صنعتی HA در کنار سایر مواد بیولوژیکی در نظر گرفته شد [۷۵].

۲-۸-۲-۱- کاربردهای زیست پزشکی هیالورونان چشم پزشکی

هیالورونیک اسید یکی از اجزای مهم زجاجیه چشم بوده و یک ماکرومولکول کلیدی در چشم پزشکی است. برای خواص ویسکوالاستیکی آن، هیالورونان در برخی از جراحی های چشمی به کار می رود. HA باعث محافظت از بافت ظریف چشم در فرایند جراحی می شود. همچنین به عنوان جایگزینی برای مایع زجاجیه از دست رفته در طول فرآیندهایی مانند جراحی آب مروارید یا کاشت لنز مورد استفاده قرار می گیرد. هیالورونیک اسید به طور خاص به عنوان زمینه پرکننده ی در چشم به کار می رود بنابراین تزریق داخل چشمی HA در هنگام جراحی برای حفظ شکل اتاقک قدامی چشم به کار می رود. افزون بر این محلول، هیالورونیک اسید به عنوان جزء افزایش دهنده ی ویسکوزیته ی قطره های چشمی و کمک کننده به ترمیم بافت چشم عمل می کند [۷۵].

۲-۸-۲-۲- جراحی ارتوپدی

کاربرد مهم دیگر HA در بیماری مانند استئوآرتریت است. در حالت عادی مفاصل می توانند راحت و بدون درد حرکت کنند اما در بیماری هایی مانند استئوآرتریت این حرکت سخت و همراه با درد خواهد بود. اگرچه علت اصلی استئوآرتریت کاملاً شناخته نشده است، اما تخریب تدریجی پلیمرهای کربوهیدرات؛ بیشتر HA می تواند در این بیماری دیده شود. در سال های پایانی دهه ی ۱۹۸۰ به کارگیری داخل مفصلی HA برای میلیون ها بیمار آرتروزی انجام شد. با به کارگیری HA، بهبود نشانه ها و کاهش استفاده از داروهای ضدالتهابی غیر آستروئیدی در بیماران با آرتروز گزارش شد. بسیاری از شواهد نشان داده که به کارگیری داخل مفصلی HA بسیاری از علائم استئوآرتریت را بهبود بخشیده و عوارض خیلی کمی داشته است. شکل تازه، امن و مؤثر درمان موضعی برای استئوآرتریت

است که به محیط فیزیولوژیکی مفاصل آرتروزی به وسیله‌ی جبران ویژگی‌های ضدضربگی و روان‌کنندگی مایع سینوویال مفاصل آرتروزی، کمک می‌کند. انگیزه‌ی به‌کارگیری از مکمل روان‌ساز، برگرداندن ویسکوالاستیسیته‌ی هیالورونان سینوویال، کاهش درد و بهبود حرکت است. مزیت اصلی استفاده از آن، تسکین درد است اما مزیت درازمدت آن شامل برگرداندن حرکت مفصل توسط بازسازی مایع ترانس سینوویال و درنهایت متابولیسم و هموستاز رئولوژیک مفصل است [۷۵].

۲-۸-۲-۳-درماتولوژی و جراحی پلاستیک

HA به‌طور طبیعی در غلظت بالا در پوست و بافت همبند نرم وجود دارد. بنابراین یک انتخاب مناسب برای تقویت و بازسازی پوست است. در حال حاضر از HA به‌عنوان پرکننده‌ی پوستی برای از بین بردن چین‌وجروک پوست و همچنین جای زخم استفاده می‌شود. برخلاف پرکننده‌هایی که بر اساس کلاژن است، HA خاصیت ارتجاعی بالایی دارد و کشش موردنیاز برای فضایی که در آن تزریق می‌شود، را فراهم می‌کند. HA همچنین ماندگاری بالاتری دارد. هیالورونان با وزن مولکولی بالا معمولاً برای التیام و بهبود زخم‌های پوستی تازه به‌کاربرده می‌شوند [۷۵].

۲-۸-۲-۴-رها سازی دارو

گروه کربوکسیلیک HA برای ایجاد یک هیدروژل کراس لینک به‌منظور به دام انداختن DNA و انتقال دارو استفاده می‌شود، همچنین برای بهبود سازگاری زیستی ریزکره‌های کیتوسان استفاده می‌شود که برای دارورسانی به کار می‌روند. ریزکره‌های HA همچنین برای رساندن پلاسمید DNA و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال در انتقال ژن و هدف‌گیری بخش مشخصی به کار می‌رود [۷۵].

۲-۸-۲-۵-قلب و عروق

به علت خاصیت ضد چسبندگی و سازگاری بالا HA، در ایمپلنت‌ها و پیوندهای قلبی عروقی کاربرد دارد. برای نمونه سطوح زیست‌موادی که با HA پوشانده شده لخته کمتری ایجاد می‌کند، چون تجمع

پلاکت‌ها در آن نقطه کمتر انجام می‌شود. علاوه بر این مشتقات سولفات‌های HA می‌تواند عملی همسان هپارین داشته باشد. مشتقات HA با درجه‌ی سولفات‌ها شدن بالاتر، توانایی بالاتری برای جلوگیری از انعقاد شدن خون دارند [۷۵].

۲-۸-۲-۶- استفاده و بررسی رایج پزشکی

در حال حاضر هیالورونان یک موضوع تحقیق در بیوشیمی، بیوفیزیک مولکولی، بیواورگانیک و رادیو شیمی و شیمی ترکیبات پلیمری است. مطالعات پزشکی از HA شامل نقش آن در لقاح، جنین زایی، توسعه پاسخ ایمنی، در بهبود زخم، بیماری‌های وابسته به غده شناسی و عفونی، فرآیندهای پیری و مشکلات در زیبایی پزشکی است.

طیف گسترده‌ای از برنامه‌های کاربردی عملی پزشکی از هیالورونان بر پایه ضدالتهاب، ضد عفونی کننده و اثرات شفابخش زخم است. HA ترویج مخاطی بازسازی؛ مانع از شکل‌گیری دانه‌های ریزبافت، چسبندگی و زخم؛ ورم و خارش را کاهش می‌دهد؛ گردش خون را عادی می‌کند؛ زخم سیاهرگی ترویج می‌کند و بافت داخلی چشم را محافظت می‌کند.

با استفاده از فناوری اصلاح حالت جامد از پلی ساکارید که شامل عمل متقابل فشار فوق‌العاده بالا و تغییر شکل برشی، یک گروه از دانشمندان روسی تعدادی از محصولات منحصر به فرد که حاوی اسید هیالورونیک است تولید کرده‌اند. محصولات جدید می‌تواند عاری از مواد مخدر (و یا غیر مخدر) درمان ماکرومولکولی در نظر گرفته شود. این فضا از تحقیقات یک طیف گسترده‌ای از محصولات جدید بر اساس هیالورونان اصلاح شده را امکان پذیر کرد و می‌تواند در زمینه‌های مختلف پزشکی استفاده شود [۷۵].

۲-۸-۳- هیالورونیک اسید به عنوان پرکننده پوستی

HA زمانی که به بافت انسانی تزریق می‌شود نیمه‌عمر بسیار کوتاهی دارد. در اکثر موارد نیمه‌عمرش در بدن انسان فقط چند روز است. پس از تزریق، به‌طور طبیعی هیالورونیداز در آب و اکسیژن به‌صورت غیرشبکه‌ای هضم خواهد شد.

به‌منظور ثبات و ایستادگی این مولکول‌ها لازم است که آن‌ها را به‌صورت اتصالات عرضی زنجیره‌ای درآورد. روش‌ها و درجات مختلفی از اتصالات عرضی این زنجیره‌ها وجود دارد. روش و درجه اتصالات عرضی تأثیر قابل توجهی بر روی ویژگی‌های فیزیکی مولکول دارد.

هیالورونان خام برای تولید فراورده‌های تقویت‌کننده بافت نرم که مورد استفاده توسط شرکت‌های مختلف است اغلب از منابع مشابه به دست می‌آید. عرضه به‌صورت پودر خام صورت می‌گیرد، که در معرض آب به‌صورت یک مایع چسبناک درمی‌آید. با این حال به‌منظور ساخت ژلی که پس از تزریق قادر به ایستادگی باشد، مواد اولیه ژل باید اصلاح شود. این روش اصلاح که ویژگی‌های مختلفی برای ژل‌های کاشتی متنوع دارد، لازم به درک آماده‌سازی‌های مختلف تجاری که دارای تفاوت‌اند هستیم [۷۶].

۲-۹- پلی‌وینیل‌الکل

پلی‌وینیل‌الکل اولین بار توسط (برگ^۱، هافنن^۲، هرمان^۳) در سال ۱۹۳۲ ساخته شد و از واکنش مبادله استر به دست آمد پس از پیشرفت غیرمنتظره‌ای که در سال ۱۹۳۸ به‌وسیله (ساکورادا^۴، یازاوا^۵، توماناسی^۶) در تولید فیبرهای استالیزه مقاوم به آب به دست آمد. یک سرمایه‌گذاری اقتصادی بزرگ

-
- 1- Berg
 - 2- Havhnel
 - 3 -Hermann
 - 4- Sakurada
 - 5- Yazawa
 - 6- Tomanasi

به‌ویژه در ژاپن برای تولید فیبر، انجام گرفت. از آن زمان به علت کاربردهای بسیار فراوان نظیر آهارزنی الیاف، روکش‌ها، چسب‌ها و کالاهای قالب‌گیری شده، گسترش پیدا کرد. در حال حاضر حدوداً ۵۰۰/۰۰۰ تن در سال در کل جهان برای کاربردهای PVA مصرف می‌شود [۷۲].

ماده شروع‌کننده برای تولید پلی‌وینیل‌الکل (PVA)، منومر وینیل‌الکل که به‌صورت استالدئید توتومری وجود دارد نیست. بلکه پلی‌وینیل‌استات است که به PVA هیدرولیز می‌شود. واژه هیدرولیز در این مفهوم اندکی گمراه‌کننده است زیرا پلی‌وینیل‌استات آمادگی واکنش در حضور آب و تولید PVA را ندارد.

اگرچه PVA به‌صورت تجارتي از هیدرولیز پلی‌وینیل‌استات تولید می‌شود. اما راه‌های متنوع دیگری در آزمایشگاه مطالعه شوند. مثل:

(۱) هیدرولیز پلی‌وینیل‌استر به‌غیر از PVA، پلی‌وینیل‌فرمات، پلی‌وینیل‌پروپیونات، بوتیرات یا پلی‌وینیل‌بتروات.

(۲) هیدرولیز پلی‌وینیل‌اتر، پلی‌وینیل‌بنزیل‌اتر، پلی‌وینیل‌بوتیل‌یا پلی‌وینیل‌تری‌متیل‌سیلیل‌اتر.

(۳) هیدرولیز یک پلیمر از ترکیبات دی‌وینیل‌اکسالات، دی‌وینیل‌مالونات یا دی‌وینیل‌سوکسینات.

(۴) پلیمریزاسیون مستقیم استالدئید به PVA

انواع زیادی از PVA تجارتي موجود می‌باشد. خواص این گونه‌های PVA بستگی به درجه پلیمریزاسیون و درصد هیدرولیز آن‌ها دارد. خواص PVA نظیر مقاومت در برابر آب، قدرت کشش مقاومت در برابر پارگی در برابر حلال با افزایش درصد هیدرولیز افزایش می‌یابد. اما انعطاف‌پذیری، خواص چسبندگی و توانایی تفرق کاهش می‌یابد. بالا رفتن وزن مولکولی (یا درجه پلیمریزاسیون) منجر به افزایش ویسکوزیته محلول، قدرت کشش، توانایی تفرق، انعطاف‌پذیری و مقاومت در برابر پارگی می‌شود. درحالی‌که درصد

هیدرولیز به راحتی می‌تواند در خلال واکنش هیدرولیز کنترل شود. درجه پلیمریزاسیون PVA به میزان زیادی بستگی به شرایط پلیمریزاسیون پلی‌وینیل استات دارد [۷۲]. خواص فیزیکی پلی‌وینیل‌الکل به روش آن بستگی دارد. خواص نهائی پلی‌وینیل‌الکل به نحوه پلیمریزاسیون پلی‌وینیل استات اولیه و هیدرولیز آن، نحوه خشک کردن و دانه‌بندی آن وابسته است. (جدول ۲-۶) تأثیر هیدرولیز و جرم مولکولی را بر خواص این پلیمر نشان داده است. جرم‌های مولکول متفاوت پلی‌وینیل‌الکل و درصد هیدرولیز آن خواص گوناگونی را به این پلیمر می‌دهد. و در (جدول ۲-۶) مشاهده می‌کنیم که با افزایش و کاهش درصد هیدرولیز و جرم مولکولی این پلیمر خواص آن چگونه تغییر می‌کند [۷۲].

مقاومت کششی پلی‌وینیل‌الکل سخت و غیرپلاستیکی به درجه هیدرولیز، وزن مولکولی و میزان رطوبت بستگی دارد. فرآوری حرارتی و آرایش مولکولی که در نتیجه خطی نمودن آرایشی مولکولی به دست آمده، مقاومت کششی را افزایش می‌دهد، نرم‌کننده‌ها مقاومت کششی پلیمر را به‌طور نامتناسب کاهش و حساسیت به آب را افزایش می‌دهند. مقاومت کشش طولی پلی‌وینیل‌الکل به رطوبت کاملاً حساس است و در اندازه‌های کمتر از $rh 10$ نرم‌کننده وقتی که پلی‌وینیل‌الکل کاملاً خشک باشد $400-300$ را به 80% rh می‌باشد و افزودن نرم‌کننده می‌تواند نتایج را دو برابر کند. کشسانی مستقل از درجه هیدرولیز است و متناسب با وزن مولکولی می‌باشد. مقاومت گسست با افزایش رطوبت نسبی یا افزودن مقدار کمی نرم‌کننده افزایش می‌یابد [۷۲].

پلی‌وینیل‌الکل توانایی پیوندهای عرضی را در ترکیبات چند کاربردی که می‌توانند با گروه‌های هیدروکسیل واکنش دهند را دارد. این قبیل واکنش‌ها از لحاظ تقاضاهای تجاری بسیار مهم هستند. زیرا راه‌هایی را برای بهبود مقاومت پلی‌وینیل‌الکل در برابر آب میسر کرده یا اینکه ویسکوزیته را به سرعت افزایش می‌دهند. بیشترین مواردی که به‌طور معمول عامل پیوندهای عرضی در آن‌ها استفاده می‌شوند شامل گلیوگزال، گلو تار آلدئید، اوره فرمالدئید، ملامین فرمالدئید، تری متیل لول ملامین سدیم بورات یا اسید بوریک و ایزوسیاناتها است. بسیاری از این واکنش‌ها با اسید یا باز کاتالیز می‌شوند [۷۲].

نمک‌های فلزی قوی پیوندپذیر مس و نیکل و غیره، ترکیبات مس و آمونیوم، ترکیبات کروم، تیتانات‌ها و دی کرومات‌ها می‌توانند در حل نشدن PVA مؤثر باشند. عموماً فرآوری حرارتی در خلال خشک کردن لایه‌ها یا پوشش‌های PVA می‌تواند در واکنش‌های پیوند عرضی کافی باشد. واکنش بادی کرومات به‌وسیله اشعه ماوراءبنفش کاتالیز می‌شود. حتی هنگامی که پلی‌وینیل‌الکل به‌وسیله پیوندهای عرضی غیرقابل حل شدن می‌شود، در آب آماس کرده (متورم شده) و توانایی خود را در محدوده ارائه‌شده از دست می‌دهد. و پایداری کامل در برابر آب به دست نمی‌آید [۷۲].

جدول ۲-۶ تأثیر جرم مولکولی و درصد هیدرولیز روی خواص پلی‌وینیل‌الکل [۷۲]

جرم مولکول بالا	جرم مولکول پایین
افزایش ویسکوزیته، پایداری در برابر آب	افزایش قابلیت انعطاف
پایداری توده‌ای، قدرت چسبندگی بالا	افزایش حساسیت به آب
قدرت کشش بالا، پایداری در برابر انحلال	افزایش سهولت حل شدن
قدرت تفکیک بالا	-
درصد هیدرولیز بالا	درصد هیدرولیز پایین
افزایش مقاومت در برابر آب	قابلیت انعطاف
افزایش قدرت کشش	افزایش قدرت تفکیک
افزایش پایداری توده	افزایش حساسیت به آب
افزایش پایداری در برابر انحلال	افزایش چسبندگی سطح آب پوشان
افزایش چسبندگی سطح هیدروفیل	-

پلی‌وینیل‌استات می‌تواند با تبادل استری، هیدرولیز یا امینولیز به پلی‌وینیل‌الکل تبدیل شود. از نظر اقتصادی مهم‌ترین واکنش‌ها در تبادل استری می‌باشد. جائیکه مقادیر کوچکی از اسید یا باز به‌عنوان کاتالیست برای پیشرفت تبادل استری اضافه می‌شود. کاتالیست‌هایی که اغلب در مقالات توصیه می‌شود هیدروکسید سدیم یا پتاسیم، متوکسید یا اتوکسید می‌باشد. نسبت‌های گزارش شده از هیدروکسیدهای

بازی فلزی یا الکل‌های فلزی که پلی‌وینیل استات برای تبدیل شدن نیاز دارد بین ۰/۲-۰/۴wt% درصد وزن مولکولی تغییر می‌کند. اسیدهای کاتالیست معمولاً از اسیدهای قوی معدنی مثل اسیدسولفوریک یا اسید هیدروکلریک است. اسید، واکنش هیدرولیز را خیلی کندتر از باز، کاتالیز می‌کند که این مسئله واقعیتی است که استفاده تجاری از این نوع کاتالیست‌ها را محدود می‌کند. محلول پلی‌وینیل استات تولیدشده در طی عمل جداسازی، معمولاً به‌طور مستقیم از میان سیستم‌های کاتالیز عبور می‌کند، این مسئله حلال‌های موجود را به اتانل و متانل محدود می‌کند. جانشین شدن الکل مصرف‌شده به‌عنوان حلال با استر تولیدشده هیدرولیز را محدود کرده و تأثیر عمده‌ای در چگونگی توزیع گروه استیل باقی‌مانده روی شاخه پلی‌وینیل‌الکل دارد. این نحوه توزیع اغلب به تراکم ساختاری پلی‌وینیل‌الکل بازمی‌گردد. افزایش غلظت متیل استات باعث بالا رفتن میزان تراکم می‌شود.

وجود بقایای کاتالیست، از قبیل هیدروکسیدهای قلیایی یا استات‌های قلیایی که یک فرآورده فرعی واکنش هیدرولیز می‌باشند، با کاهش پایداری گرمایی پلی‌وینیل‌الکل تشخیص داده می‌شود. تبدیل کردن این ترکیبات به ترکیبات ساکن‌تر و دفع آن‌ها از طریق شستشو، هر دو روش‌هایی هستند که اتخاذ می‌شوند. مصرف اسیدهای معدنی مثل اسیدسولفوریک، اسید فسفریک و اسید ارتوفسفریک طبق گزارش‌های ارائه‌شده، می‌تواند راهی برای افزایش ثبات پلی‌وینیل‌الکل به‌دست‌آمده در برابر گرما باشد. [۷۲]

۲-۱۰-ژلاتین

مخلوطی از پروتئین‌ها است که از هیدرولیز کلاژن در اثر جوشاندن پوست خوک، گاو و گوسفند، استخوان، زردپی، غضروف و... به دست می‌آید. ژلاتین در آب حالت کلوئیدی و ژله‌ای دارد، بسیاری از خصوصیات شیمیایی آن مشابه کلاژن است و خصوصیات مکانیکی آن بسیار وابسته به دما می‌باشد، ۹۸ تا ۹۹ درصد وزن خشک آن را پروتئین تشکیل داده که شامل اسیدآمین‌هایی از جمله ۲۱ درصد گلیسین، ۱۲ درصد پرولین، ۱۲ درصد هیدروکسی پرولین، ۱۰ درصد گلوتامیک اسید، ۹ درصد آلانین، ۸ درصد

آرژنین، ۶ درصد اسپارتیک اسید و ۲۲ درصد بقیه موارد است [۷۴]. از کاربردهای ژلاتین می‌توان به روکش کپسول‌های دارویی، کشت سلولی، ریزدانه‌ها برای تثبیت آنزیم‌ها، تهیه داربست برای مهندسی بافت، سیستم‌های رهایش دارو، مصارف غذایی [۷۴] اشاره کرد.

از کاربردهای عمده ژلاتین استفاده در تهیه شیرینی، آب‌نبات، مارمالاد، دسرهای آماده و ... می‌باشد، همچنین در محصولات لبنی و فرآورده‌های گوشتی و غذاهای منجمد به‌عنوان کلوئید محافظ عمل می‌کند.

در دسرها حدود ۸ تا ۱۰ درصد وزن خشک دسر را ژلاتین تشکیل می‌دهد. ۰,۳ تا ۰,۵ درصد از ماست، ۲ تا ۳ درصد از شیرین‌ها را نیز ژلاتین تشکیل می‌دهد [۷۷].

مصارف دارویی ژلاتین برای تهیه کپسول‌های ژلاتینی نرم و سخت به‌عنوان روکش و بایندر به‌عنوان حامل شیاف‌ها به‌صورت فیلم ژلاتین قابل جذب، ژلاتین اسفنجی قابل جذب، پودر ژلاتین قابل جذب در قطره چشمی ژلاتین و همچنین به‌عنوان کمک پروتئین غذایی در سوءتغذیه‌ها استفاده می‌گردد.

دلیل استفاده از ژلاتین در صنایع دارویی این است که ژلاتین یکی از خالص‌ترین و کامل‌ترین پروتئین‌های موجود می‌باشد. همچنین خیلی سریع جذب بدن می‌گردد.

اکثر آمینواسیدهای موردنیاز سلول‌های بدن در ژلاتین موجود است؛ و تنها آمینواسیدهای حاوی سولفور در ژلاتین وجود ندارند. در کل در ژلاتین ۱۸ نوع آمینواسید وجود دارد؛ یعنی از ۱۰ آمینواسید موردنیاز بدن ۹ عدد آن در ژلاتین موجود است [۷۷].

مصارف صنعتی ژلاتین در صنایعی نظیر چسب سازی، صنایع نظامی، ساخت کاغذ اسکناس، رطوبت‌گیر و غیره کاربرد دارد. همچنین در صنایع نساجی از ژلاتین به‌عنوان یک ماده جهت آهارزنی، کوتینگ، تکمیل پنبه، چرم، ابریشم و پشم استفاده می‌شود. در صنایع کاغذسازی از ژلاتین جهت تولید کاغذهای خودکاربن استفاده می‌گردد. بدین ترتیب که یک‌لایه نازک از ژلاتین بر پشت کاغذ زده می‌شود، این

ژلاتین به صورت کپسول‌های بسیار ریزی می‌باشد که هنگامی که بر روی کاغذ فشار آورده شود این کپسول‌ها شکسته شده و اثر ژلاتین بر روی کاغذ بعد می‌افتد که این حالت مانند این است که از کاغذ رویی، کپی گرفته شده است. در صنعت عکاسی از ژلاتین جهت تولید کاغذ عکس (رنگی و سیاه سفید) و همچنین تولید فیلم استفاده می‌گردد [۷۷].

محصولات فرعی که در کنار واحد ژلاتین تولید می‌شوند عبارت‌اند از: چربی به دست آمده از استخوان جهت مصارف غذایی و صنعتی نظیر شمع‌سازی و صابون‌سازی، دی کلسیم فسفات (DCP)؛ که در تولید خمیر دندان و محصولات بهداشتی کاربرد دارد، پودر استخوان که در جهت مصارف خوراک دام کاربرد دارد، اوسئین، جهت استفاده در لوازم بهداشتی، آرایشی و CaCl_2 کلرید کلسیم، در صنایع شیمیایی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۷۷].

۲-۱۱- اهمیت استفاده از PVA و HA و HAp و Gel

همان‌طور که ذکر شد HAp ترکیب شیمیایی و خواص کریستالوگرافی مشابه استخوان طبیعی انسان دارد. زیست سازگاری و قابلیت تحریک به استخوان‌سازی این ماده برای استفاده در کامپوزیت‌سازی، داربست و کاشتنی‌های استخوان مناسب است. همچنین بر اساس مطالعاتی که انجام شده که افزودن HAp به مواد زیستی، عملکرد مکانیکی و پاسخ سلولی در برابر سلول‌های استئوبلاست را بهبود می‌بخشد. از طرف دیگر هدف استفاده از PVA در این کامپوزیت به عنوان چسب و ایجاد اتصال عرضی که از این ماده انتظار می‌رود همچنین خواص مکانیکی را بهبود می‌بخشد. استفاده از ژلاتین پروتئین مشتق شده از جز آلی استخوان (کلاژن) هست که با تلفیق آن با جز مینرالی استخوان که در اینجا HAp است می‌توان خواصی بسیار نزدیک به استخوان طبیعی به دست آورد. پلی ساکارید HA عملکردهای زیادی در سراسر بدن، بخصوص در بافت‌های پیوندی دارد. برخی از نقش‌های آن می‌توان به نگهداری رطوبت، افزایش ویسکوزیته و کاهش روانی مایع خارج سلولی، ایجاد حالت ارتجاعی و نرمی پوست، تنظیم بازسازی بافت‌ها، تنظیم حرکات و تکثیر سلول‌ها، تنظیم پاسخ ایمنی و التهابی را ایجاد می‌کند و شرایط

مطلوبی برای ماده کاشتنی ایجاد می‌کند. آثار فیزیولوژیک هیالورونیک اسید تا حد بسیار زیادی وابسته به اندازه (وزن مولکولی) زنجیره‌های آن است. به نظر می‌رسد که مولکول‌های نسبتاً کوچک هیالورونیک اسید با وزن مولکولی کمتر از حدود ۲۰۰۰۰ دالتون، تحریک‌کننده فاز اولیه التیام زخم یعنی فعال‌سازی انواع مختلفی از سلول‌های سیستم ایمنی و پاسخ‌های التهابی هستند [۷۵]. مطالعات نشان دادند که استفاده از HAp در کنار مواد پلیمری، علاوه بر امکان حصول خواص مکانیکی بهتر، درجه‌ی زیست‌سازگاری و قابلیت استخوان‌سازی کاشتنی نیز به میزان چشمگیری افزایش پیدا می‌کند. به‌علاوه مشکل محصولات جانبی اسیدی پلیمرها نیز برطرف خواهد شد. این مواد انتخاب‌شده نزدیک‌ترین خواص را به استخوان طبیعی دارد.

۲-۱۲- کامپوزیت‌های HAp/PVA/Gel/HA

-وانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۲ با تهیه و بررسی کامپوزیت هیدروکسی‌آپاتیت/ژلاتین/پلی‌ونیل‌الکل نشان دادند طول و قطر HAp زینتر شده در شبیه‌سازی مایعات بدن و کریستالین کمتر به استخوان طبیعی شباهت دارد. خواص مکانیکی از این کامپوزیت به نسبت جرمی هیدروکسی‌آپاتیت/هیالورونیک اسید/پلی‌ونیل‌الکل بستگی دارد [۷۸].

-باکوس و همکارانش در سال ۱۹۹۸ با تهیه کامپوزیت بیولوژیک فعال هیدروکسی‌آپاتیت/کلاژن/هیالورونیک اسید با جز بیشتر هیدروکسی‌آپاتیت چسبندگی بیشتر برای کامپوزیت در محیط مرطوب ایجاد می‌کند. همچنین ترکیب بایو پلیمرهای کلاژن/هیالورونیک اسید چگالی نسبتاً کم متوسط برای رشد استخوان بین شکاف‌های دانه‌های مجاور هیدروکسی‌آپاتیت می‌شود. هیالورونیک اسید نرخ بازسازی استخوان در بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۷۹].

-فانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۵ با تهیه کامپوزیت متشکل از هیدروکسی‌آپاتیت/سولفات کلسیم/هیالورونیک اسید به‌عنوان جایگزین ایده‌آلی برای تعمیر نقص استخوان الوئول در خرگوش پیشنهاد

کردند. استحکام مکانیکی این کامپوزیت شبیه به استخوان طبیعی بود و از نکات دیگر مقرون به صرفه بودن این کامپوزیت است [۸۰].

- احمدزاده و همکارانش در سال ۲۰۱۱ با تولید نانوکامپوزیت هیالورونیک اسید و سولفات کلسیم به عنوان پرکننده استخوان نشان دادند که پلیمر HA می تواند به عنوان یک ماده امیدوارکننده برای تغییر ویژگی های نامطلوب هیدروکسی آپاتیت در پرکننده های استخوانی در نظر گرفته شود. وزن مولکولی HA نقش مهمی در مشخصات پرکننده ایفا می کند [۸۱].

- یحیوی دیزج و همکارانش در سال ۱۳۹۳ ه ش به بررسی خواص نانوکامپوزیت هیبرید پلی وینیل الکل/نانوالیاف سلولوز /هیدروکسی آپاتیت پرداختند با افزایش درصد وزنی پلی وینیل الکل و نانوالیاف سلولوز و نیز زمان فراصوت دهی، استحکام کششی و مدول کشسانی نمونه ها افزایش یافته و در مقابل مقاومت به انحلال در آب (کاهش وزن) کاهش می یابد. از طرف دیگر، با افزایش مقدار هیدروکسی آپاتیت در فرمول بندی نهایی، مدول کشسانی و نیز مقاومت به انحلال در آب افزایش و استحکام کششی کاهش می یابد [۸۲].

-زو و همکارانش در سال ۲۰۰۸ با ساخت پرکننده استخوانی نانوهیدروکسی آپاتیت/کیتوسان با اضافه کردن نمک های کلسیم دریافتند که این کامپوزیت استحکام مکانیکی و خاصیت تر کنندگی خوبی در محیط بدن دارد [۸۳].

- بهنام قادر و همکارانش داربستی متخلخل کلسیم فسفاتی برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان به روش اختلاط فازی ساختند. در تحقیقی که انجام دادند داربست متخلخل هیدروکسی آپاتیت با استفاده از نفتالین به عنوان تخلخل زا و رزین پلی متیل متاکریلات به عنوان عامل ارتباط بین تخلخل ها ساخته شد. بررسی های آزمایشگاهی نشان داد که داربست از خلوص فازی کافی برخوردار بوده و با توجه به توزیع و اندازه تخلخل ها و ناهمواری های سطح داخلی تخلخل ها از قابلیت لازم برای استفاده در مهندسی بافت استخوان برخوردار است. آنچه در نتایج حاصل از این تحقیق چشم گیر هست موفقیت

استفاده از PMMA در تأمین ارتباط بین تخلخل‌ها هست. بر این اساس داربست به‌دست‌آمده از قابلیت لازم برای جایگزینی و تکثیر پایدار سلول‌های استخوانی به‌واسطه سهولت انتقال مواد غذایی، متابولیسی و مواد موردنیاز برای دستیابی به کشت سلولی باراندمان مطلوب برخوردار است [۸۴].

-فدوتوف و همکارانش در سال ۲۰۱۱ روی کامپوزیت هایبریدی ساخته‌شده با کیتوسان و ژلاتین و تقویت‌شده با هیدروکسی‌آپاتیت برای مهندسی بافت تحقیقاتی به عمل آوردند. اصول این تکنولوژی برای ساخت این کامپوزیت هایبریدی جهت کاربردهای پزشکی به‌عنوان زمینه متخلخل در بازسازی بافت استخوانی آسیب‌دیده و خواص مواد فوق بررسی شد. این مواد الاستیک هستند و بالای ۹۰٪ تخلخل هستند و اندازه تخلخل بالای ۷۰۰ میکرومتر؛ دارای سینتیک انحلال کنترل‌شده است؛ شامل ۹۰ wt٪ هیدروکسی‌آپاتیت یا کربنات هیدروکسی‌آپاتیت جایگزین به شکل پودر نانو دیسپرس یا گرانول با اندازه تا ۵۰۰ میکرومتر؛ و بدون هیچ سمیت سلولی مشخص شد. معرفی آن‌ها به‌عنوان سایتی از نقص استخوان به‌طور قابل توجهی روند بازسازی در یک بافت استخوانی را تسریع می‌کند [۸۵].

- سورین و ایوانوف و همکارانشان در سال ۲۰۱۶ تحقیقاتی بر روی ساختار مولکولی و مورفولوژی کامپوزیت بیومینرال بر اساس نانوهیدروکسی‌آپاتیت و هیالورونیک اسید کردند. ترکیبات زیستی جدید بر اساس هیدروکسی‌آپاتیت و اسید هیالورونیک به دست آوردند. ساختار و ویژگی‌های مورفولوژیکی آن‌ها مطالعه شد. با استفاده از مجموعه‌ای از روش‌های فیزیکوشیمیایی، اثر هیالورونیک اسید به‌عنوان یک ماده فعال در سنتز هیدروکسی‌آپاتیت مورد استفاده برای تولید بایومواد مصنوعی در ساختار نزدیک به هیدروکسی‌آپاتیت بومی بررسی شد [۸۶].

-شونا پک و همکارانش در سال ۲۰۰۸ تحقیقاتی بر روی کامپوزیت نانو کریستال های آپاتیت تقویت‌شده با هیالورونیک اسید تیرامین به‌عنوان سیمان استخوانی تزریقی انجام دادند. آن‌ها یک پرکننده از هیدروکسی‌آپاتیت-هیالورونیک اسید تیرامین ایجاد کردند که می‌تواند با حداقل گرما اتصال عرضی دهد. این پرکننده استخوانی دارای یک‌فاز نانو کریستالی آپاتیت است که به‌طور دقیق با فاز بلوری و اندازه

کریستالیت آپاتیت استخوان طبیعی مطابقت دارد. این فیلر با خواص مکانیکی قابل تنظیم و ویژگی‌های ژل شدن طراحی شده است. این فیلر برای بهبود مناطق کوچک نقص استخوانی و مفصلی کمک می‌کند [۸۷].

- جیاردینو و همکارانش روی ارزیابی اولیه زیست‌شناسی شیمی فیزیکی و آزمایشگاهی کامپوزیت هیالورونیک اسید بنزیل استر و هیدروکسی‌آپاتیت پرداختند. آن‌ها از HYAFF 11 که یک بنزل استر از هیالورونیک اسید و از نظر زیست سازگاری، زیست تخریب پذیر است. با این حال، برای استفاده از آن برای موارد ارتوپدی، عملکرد مکانیکی آن باید بهبود یابد. در این مقاله، یک کامپوزیت جدید بر اساس HYAFF 11 با زمینه پلیمری تقویت شده با هیدروکسی‌آپاتیت (HAp) ساخته شد. مزیت آن داشتن یک جزء مشابه فاز معدنی استخوان است در نتیجه خواص مطلوب استخوانی را هدایت می‌کند. آنالیزهای مکانیکی نشان داد که با حضور HA خواص فشاری زمینه HYAFF 11 در هر دو حالت خشک و حالت‌های مرطوب، با مقادیر محدودی از استخوان اسفنجی بهبود یافته است [۸۸].

-ماساتاکا یوشیکاوا و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بر روی اثر استئوژنیک نمک سدیم هیالورونیک اسید در منافذ داربست هیدروکسی‌آپاتیت تحقیقاتی به عمل آوردند. در لایه نشانی زیر جلدی داربست متخلخل HA پس از غوطه‌وری در محلول اسید هیالورونیک و کاشت سلول‌های مغز استخوان در سلول‌هایی با چگالی 1×10^7 سلول / میلی لیتر، استخوان جدید در بسیاری از حفره‌های داربست تشکیل شد. محیط یکنواخت درون آزمایشگاه سلول‌های مغز استخوان، اسید هیالورونیک نشان داد هیچ تأثیری بر روی سلول‌های مغز استخوان تمایز شده و استخوان تشکیل شده ندارد. مرکز توخالی داربست متخلخل HA برای سلول مفید است، تمایز و تشکیل استخوان در منافذ به دلیل تغذیه از بافت همبند در مرکز توخالی و همچنین بافت همبند اطراف داربست تأمین می‌شود. نکته قابل توجه این است که مقدار زیادی از عرضه مواد غذایی و در مورد نیاز برای تشکیل استخوان در منافذ یک داربست HA است [۸۹].

- یوجی بین و همکارانش بر روی تهیه و توصیف کردن هیدروکسی آپاتیت / کیتوزان-ژلاتین کامپوزیت شبکه‌ای پرداختند. یک کامپوزیت جدید جایگزین استخوان متشکل از HA و شبکه کیتوزان-ژلاتین تولید کردند. IR، SEM و XRD برای مطالعه ساختار کامپوزیتی و تغییر در مورفولوژی و بلورینگی مورد استفاده قرار گرفت، این نتایج نشان می‌دهد که درصد HA در تشکیل شبکه‌های کیتوسان / ژلاتین در کامپوزیت‌ها را تضعیف نمی‌کند، در حالی که HA هنوز بلورینگی بالای آن را حفظ می‌کند. فرایند سل ژل یک روش خاص برای ساخت کامپوزیت‌های متخلخل مورد استفاده قرار گرفت. کامپوزیت با خواص مکانیکی خوبی با پتانسیل امیدواری برای جایگزینی استخوان فراهم کردند [۹۰].

- مینگ لی و همکارانش بر روی رسوب الکتروفورز و رفتار الکتروشیمیایی پوشش‌های نانوکامپوزیت اکسید گرافن-هیالورونیک اسید - هیدروکسی آپاتیت تحقیقاتی کردند. این پوشش با استفاده از الکتروفورز آنودایز بر روی زیرلایه ی تیتانیوم ساخته شد. تعلیق با محتوای بیشتر اکسید گرافن می‌تواند منجر به تولید رسوب بیشتری شود. علاوه بر این ورقه‌های اکسید گرافن می‌توانند مانع ایجاد و انتشار ترک در مقایسه با پوشش‌های هیالورونیک اسید - هیدروکسی آپاتیت شوند. پوشش‌های نانوکامپوزیتی اکسید گرافن-هیالورونیک اسید-هیدروکسی آپاتیت روی بستر تیتانیوم در مایع سینوویال بدن حفاظت از خوردگی را افزایش دادند. مطالعه اولیه ما نشان می‌دهد که EPD یک روش امیدوارکننده برای ساخت پوشش‌های GO-HY-HA برای برنامه‌های کاربردی بالینی زیست پزشکی می‌تواند باشد. بنابراین باید تحقیقات بیشتر بر روی آنالیزهای مکانیکی و ارزیابی سیتوتوکسیک های داخل وریدی در پوشش‌ها انجام شود [۹۱].

- معروف و همکارانش در سال ۱۳۹۰ ه ش به بررسی خواص فیزیکیوشیمیایی داربست کامپوزیتی کیتوسان-ژلاتین-هیدروکسی آپاتیت تهیه‌شده به روش خشک کردن انجمادی پرداختند. هدف آن‌ها بررسی تأثیر مقادیر مختلف پلیمری ژلاتین در داربست کامپوزیتی، کیتوسان -ژلاتین -هیدروکسی آپاتیت و همچنین تأثیر تغییر فاز سرامیکی هیدروکسی آپاتیت به بتا تری کلسیم فسفات در خواص

این داربست بود. تصاویر به دست آمده از SEM بیانگر این است که داربست‌های تهیه شده با این روش متخلخل و با تخلخل‌های به هم مرتبط می‌باشند. همچنین مطالعات نشان داده است که افزایش ژلاتین تا میزان ۱۰٪ منجر به افزایش تخلخل‌ها و اندازه تخلخل‌ها می‌گردد اما با بیشتر شدن میزان ژلاتین تا ۲۰٪ این مقادیر کاهش یافته است. در حالی که نرخ تورم به طور مداوم افزایش یافته است. همچنین در داربست‌هایی با فاز پلیمری ثابت، با تغییر فاز سرامیکی از HA به β TCP متوسط اندازه تخلخل، میزان تخلخل و میزان جذب آب داربست‌ها افزایش یافته است. این پژوهش نشان داد که تهیه داربست‌های کامپوزیتی پلیمر-سرامیک کیتوسان-ژلاتین-هیدروکسی آپاتیت به روش خشکاندن انجمادی به دلیل شباهت داشتن به ساختار استخوان و همچنین دارا بودن تخلخل‌های مناسب، می‌تواند در کاربردهای مهندسی بافت استخوان به کار گرفته شود [۷۰].

سی وون کیم و همکارش بر روی کامپوزیت نانو ساختار بایومواد هیدروکسی آپاتیت- کیتوسان برای مهندسی بافت استخوان تحقیقاتی عملی کردند. در سال‌های اخیر پیشرفت قابل توجهی در داربست کیتوسان و هیدروکسی آپاتیت (HAp) برای مهندسی بافت استخوان به دست آمده است. آن‌ها کیتوسان -نانوهیدروکسی آپاتیت تهیه و سپس خواص فیزیکی و شیمیایی آن را برای جایگزینی پیوند استخوانی بررسی کردند. ذرات نانوهیدروکسی آپاتیت به صورت یکنواخت در زمینه کیتوسان توزیع شد. آنالیزهای FTIR-XRD-TGA انجام شد و مشخص شد اندازه حفره داربست کیتوسان- نانوهیدروکسی آپاتیت به ترتیب ۱۸-۳۷۲ میکرومتر که مناسب برای اتصال غذایی و مکمل غذایی است. بنابراین پیشنهاد می‌شود که کیتوسان - نانوهیدروکسی آپاتیت می‌تواند به عنوان ماده زیستی امیدوارکننده برای مهندسی بافت استخوان پیشنهاد شود [۹۲].

- باقری قولنجانی و همکارانش در سال ۱۳۹۰ ه. ش به بررسی اثر کیتوسان و نانوهیدروکسی آپاتیت بر خواص فیزیکی و شیمیایی ریزگویی‌های نانوکامپوزیتی بر پایه ژلاتین- کیتوسان- نانوهیدروکسی آپاتیت پرداختند. آن‌ها دریافتند که اثر نسبت وزنی کیتوسان - زیست پلیمر و نانوهیدروکسی آپاتیت- زیست

پلیمر روی اندازه و توزیع اندازه، مقدار گروه‌های NH_2 و چگالی پیوندهای عرضی ریزگویی‌های ساخته‌شده از نانو کامپوزیت بر پایه ژلاتین- کیتوسان- نانوهیدروکسی‌آپاتیت- زیست پلیمر باعث افزایش اندازه ذرات و کاهش یکنواختی آن، افزایش مقدار گروه‌های NH_2 و کاهش چگالی پیوندهای عرضی در ساختار ریزگویی‌های شود. همچنین، افزایش نسبت وزنی نانوهیدروکسی‌آپاتیت- زیست پلیمر باعث افزایش اندازه ذرات و افزایش یکنواختی آن، کاهش گروه‌های NH_2 و کاهش چگالی پیوندهای عرضی در ساختار ریزگویی‌ها می‌شود. مطالعات SEM نشان می‌دهد، در نسبت‌های وزنی کیتوسان-زیست پلیمر برابر ۰/۱ و نانو هیدروکسی‌آپاتیت-زیست پلیمر برابر ۰/۳۷۵، ریزگویی‌ها ساختاری کاملاً یکنواخت دارند. هرچند، افزایش نسبت وزنی کیتوسان- زیست پلیمر باعث ایجاد ترک‌هایی در ساختار ریزگویی‌ها می‌شود [۹۳].

- حکمی والا و همکارانش بر روی داربست کامپوزیتی کلسیم فسفات دوفازی/ژلاتین-کیتوسان برای مهندسی بافت استخوان برای بهینه‌سازی خواص مکانیکی با استفاده از مدل محاسباتی تحقیقاتی به عمل آوردند. آن‌ها داربست‌های کامپوزیتی بر پایه ژلاتین-کیتوسان/کلسیم فسفات دوفازی ساختند. فاز سرامیکی با استفاده از روش ماکروویو سنتز کردند. نسبت ژلاتین به کیتوسان ثابت در نظر گرفته شد. به منظور شناخت فازهای موجود و محاسبه میزان هر یک از آن‌ها در فاز سرامیکی، از تکنیک پراش پرتو ایکس و برای تعیین ترکیب شیمیایی پودر از روش طیف‌سنجی فروسرخ فوریه استفاده کردند. نتایج این بررسی حضور ۶۸ درصد هیدروکسی‌آپاتیت در فاز سرامیکی را ثابت کرد. پنج نمونه شامل فاز پلیمری به‌عنوان زمینه و فاز سرامیکی با نسبت‌های متفاوت در ۱۵ آزمایش طراحی کردند. برای تهیه داربست‌ها از روش خشک‌کردن انجمادی استفاده کردند. ترکیب شیمیایی داربست‌های کامپوزیتی با استفاده از تکنیک طیف‌سنجی فروسرخ و اندازه و مورفولوژی حفره‌ها و تخلخل‌های ایجادشده با استفاده از میکروسکوپ الکترونی روبشی بررسی شد. داربست‌های حاصل متناسب با درصد فاز سرامیک موجود، حاوی ۳۰ تا ۸۱ درصد تخلخل با میانگین اندازه حفره ۱۱۹ تا ۲۵۶ میکرومتر بودند. خواص مکانیکی داربست‌ها نیز مورد بررسی قرار گرفت که حاکی از افزایش مدول یانگ، استحکام

فشاری و استحکام تسلیم و نیز کاهش اندازه میانگین حفره‌ها و درصد تخلخل با افزایش درصد فاز سرامیکی بود. درصد بهینه سرامیک در کامپوزیت برابر با ۶۸ درصد فاز سرامیکی به روش محاسباتی تخمین زده شد [۹۴].

-بونگ کیم و همکارانش در سال ۲۰۰۴ بر روی ویژگی‌های سیمان استخوانی هیدروکسی‌آپاتیت-کیتوسان-PMMA تحقیقاتی انجام دادند. آن‌ها یک سیمان زیست فعال جدید استخوانی (بی‌بی‌سی) که شامل پودر استخوان طبیعی (هیدروکسی‌آپاتیت)، پودر کیتوزان، پلی متیل متاکریلات برای استفاده در جراحی‌های ارتوپدی مانند Vertebroplasty یا به‌عنوان پرکننده استخوانی استفاده می‌شوند. سه نوع بی‌بی‌سی با نسبت‌های مختلف ترکیبی آماده کردند. مورفولوژی سطح سیمان، ترکیب شیمیایی، تغییرات pH در طول زمان، دمای اکسوترمی، نفوذ و پاسخ سلولی در آزمایشگاه رادیولوژیک و بافت‌شناسی مطالعات حیوانی انجام شده است. نتایج نشان داد که اجزای اصلی بی‌بی‌سی‌ها عبارت‌اند از C، O، Ca، P، Cl، Si، S، Ba و Mg. مقدار pH بی‌بی‌سی‌ها پس از یک روز کاهش یافت، اما در نهایت به ۷٫۲ و ۷٫۴ رسید. جذب آب، کاهش وزن، و تخلخل بی‌بی‌سی‌ها بیشتر از PMMA خالص بوده، اما مدول فشرده یانگ و فشرده‌سازی نهایی قدرت (UCS) بی‌بی‌سی‌ها کمتر از PMMA خالص است. نتایج مطالعات *in vitro* حیوانات نشان داد که بی‌بی‌سی‌های پیشنهادی بالینی بالقوه را به‌عنوان جایگزینی مناسب برای سیمان PMMA Bone خالص که در حال حاضر در دسترس هستند استفاده شوند [۹۵].

-ژانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۲ تحقیقاتی بر روی کامپوزیت میان متخلخل هیدروکسی‌آپاتیت-کیتوسان برای اصلاح استخوان انجام دادند. این کامپوزیت به روش خشکاندن انجمادی آماده شد. مشاهدات SEM از ریزساختار این کامپوزیت نشان می‌دهد که اندازه و توزیع منافذ به مقدار کافی حاصل شده است. این کامپوزیت HAp-CS دارای سطح بالایی از تخلخل است که به استخوان‌سازی کمک می‌کند. همچنین آزمون MMT و چسبندگی سلولی نشان می‌دهد این کامپوزیت برای چسبندگی سلولی و مهاجرت دارای سازگار زیستی مناسب است به همین دلیل تکثیر سلولی بالایی می‌توان به

دست آورد. تجزیه و تحلیل در *in vivo* نیز اثبات کرد که این کامپوزیت نقص استخوان را به عنوان نوع

جدیدی از استخوان تعمیر می کند [۹۶].

فصل سوم

مواد و روش انجام آزمایش‌ها

در این فصل به معرفی مواد اولیه مصرفی، تجهیزات لازم جهت انجام فعالیت‌های آزمایشگاهی و نیز دستگاه‌های آنالیز استفاده‌شده اشاره شده است.

۳-۱- مواد اولیه مصرفی

برای تهیه کامپوزیت‌ها از فاز سرامیکی HAp و پلیمرهای PVA, HA, Gel جزء مواد اولیه مورد استفاده در این تحقیق و خلوص آن‌ها در جدول ۳-۱ ذکر شده است.

جدول ۳-۱ مشخصات مواد اولیه مورد استفاده

نام کالا	فرمول شیمیایی	شرکت سازنده	ظاهر فیزیکی	فاز
هیدروکسی آپاتیت	$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Merk	نانو پودر سفیدرنگ	جامد
پلی‌ونیل‌الکل	$\text{C}_2\text{H}_4\text{O}$	Merk	پودر سفیدرنگ	جامد
ژلاتین	$\text{C}_{35}\text{H}_{55}\text{N}_{12}\text{O}_{12}$	Samchan	دانه‌های زردرنگ	جامد
هیالورونیک اسید	$\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NaNO}$	Sigma	پودر سفیدرنگ	جامد

۳-۲- تولید کامپوزیت

در مرحله طراحی آزمون با توجه به تحقیقات پیشین و با ثابت نگه‌داشتن مقدار مولی HAp و PVA، مقدار مولی HA و Gel به‌عنوان متغیرهای اصلی مطابق جدول (۳-۲) در نظر گرفته شد.

جدول ۳-۲ نسبت مولی نمونه‌ها

نمونه	PVA	Gel	HA	HAp
A	۲	۰	۰	۶
B	۲	۰	۳	۶
C	۲	۳	۰	۶
D	۲	۲	۱	۶

با داشتن عدد جرمی هر جزء و با استفاده از نسبت مولی جدول (۳-۳) به دست آمد.

جدول ۳-۳ نسب گرمی نمونه‌ها

نمونه	PVA	Gel	HA	HAp
A	۳,۰۹	۰,۰۰	۰,۰۰	۹,۲۶
B	۱,۷۵	۰,۰۰	۲,۶۳	۵,۲۵
C	۱,۹۶	۲,۹۴	۰,۰۰	۵,۸۸
D	۱,۸۹	۱,۸۹	۰,۹۵	۵,۶۷

۲-۲-۱- آماده‌سازی نمونه‌ها

بر اساس طراحی آزمایش برای نمونه‌های سری A با توجه به نسبت‌های ذکر شده در جدول (۲-۳) و جدول (۳-۳) (HAp:HA:Gel:PVA=۶:۰:۰:۲) در ابتدا ۹,۲۶ گرم HAp را با ترازویی چهار رقم اعشار وزن کرده و به همراه ۳۰ گرم آب مقطر در داخل بشری که شسته شده با استون و آب مقطر ریخته و روی همزن مغناطیسی قرار داده شد تا محلول همگنی به دست آید. سپس ۲ گرم از ۳,۰۹ گرم PVA وزن شده به همراه ۱۰ گرم آب مقطر داخل بشر ریخته و روی همزن مغناطیسی با دمای 50°C است قرار داده شد. بعد از حل شدن تقریبی PVA، در مرحله بعد ۱,۰۹ PVA باقیمانده به همراه ۵ گرم آب مقطر به محلولی که روی همزن مغناطیسی است اضافه شد. بعد از ۱۵ دقیقه دو محلول مخلوط شده و به مدت ۶۰ دقیقه فرصت داده شد تا همگن شوند. دمای همزن مغناطیسی روی صد درجه تنظیم شده تا در حین مخلوط شدن دو ماده، تبخیر نسبی محلول انجام شود. هنگامی که نمونه به اندازه کافی همگن شد و به سفتی موردنظر رسید، نمونه را روی صفحه فولاد زنگ نزن ریخته و به داخل آونی با دمای $^{\circ}\text{C}$ ۱۰۰ به مدت ۱۲ ساعت قرار داده شد.

با توجه به نسب این گروه B ($\text{HAp:HA:Gel:PVA}=6:3:0:2$) در ابتدا ۵,۲۵ گرم HAp با ترازو وزن کرده به همراه ۳۰ گرم آب مقطر به داخل بشر ریخته می‌شود و روی همزن مغناطیسی قرار داده شد تا مخلوط همگنی به دست آید. سپس یک گرم از ۱,۷۵ گرم PVA را وزن کرده به همراه ۵ گرم آب مقطر روی همزن مغناطیسی با دمای 50°C قرار داده شد و بعد از یکنواخت شدن محلول به صورتی که PVA به صورت گلوله گلوله نباشد PVA باقی مانده را نیز اضافه می‌کنیم به همراه ۵ گرم دیگر آب مقطر به محلول اولیه اضافه شد تا مخلوط همگن تولید شود. در بشر دیگری ۲,۶۳ گرم HA وزن کرده به همراه ۱۵ گرم آب مقطر در بشر ریخته و روی همزن مغناطیسی قرار می‌دهیم به محض همگن شدن هر یک سه ماده آن‌ها را باهم مخلوط کرده و روی همزن مغناطیسی با دمای 100°C قرار داده شد تا به صورت نسبی آب آن تبخیر شود و سپس روی صفحه فولاد ضدزنگ ریخته و در داخل آونی با دمای 100°C به مدت ۱۲ ساعت قرار داده شد.

با توجه به نسب گروه C ($\text{HAp:HA:Gel:PVA}=6:0:3:2$) در ابتدا ۵,۸۸ گرم HAp با ترازو وزن کرده به همراه ۳۰ گرم آب مقطر به داخل بشر ریخته و روی همزن مغناطیسی قرار داده شد تا دوغاب همگنی به دست آید. سپس یک گرم از ۱,۹۶ گرم PVA را وزن کرده به همراه ۵ گرم آب مقطر روی همزن مغناطیسی که دمای آن 50°C است قرار داده شد. به محض یکنواخت شدن محلول به صورتی که PVA به صورت کاملاً حل شد PVA باقی مانده به همراه ۵ گرم آب مقطر به محلول اولیه اضافه شد تا دوغاب همگنی تولید شود. در بشر دیگری ۲,۹۴ گرم Gel وزن کرده و یک گرم از آن را به داخل بشری که از قبل حاوی ۱۵ گرم آب مقطر است روی همزن با دمای 80°C و به حالت جوش آمده اضافه شد و بعد از حل شدن، فرآیند حل کردن Gel در آب کامل می‌شود. به محض همگن شدن هر سه ماده، آن‌ها را باهم مخلوط کرده و روی همزن مغناطیسی با دمای 100°C قرار داده شد تا به صورت نسبی آب آن تبخیر شود و سپس روی صفحه فولاد ضدزنگ ریخته و در داخل آونی با دمای 100°C به مدت ۱۲ ساعت قرار داده شد.

با توجه به نسب گروه D ($\text{HAp:HA:Gel:PVA}=6:1:2:2$) در ابتدا ۵,۶۷ گرم HAp با ترازو وزن کرده به همراه ۳۰ گرم آب مقطر به داخل بشر ریخته و روی همزن مغناطیسی قرار داده شد تا دوغاب همگنی تولید شود. سپس یک گرم از ۱,۸۹ گرم PVA را وزن کرده و به همراه ۵ گرم آب مقطر روی همزن مغناطیسی با دمای 50°C قرار داده شد و به محض یکنواخت شدن دوغاب به صورتی که PVA قابل تشخیص نباشد باقیمانده آن به همراه ۵ گرم آب مقطر به محلول اولیه اضافه شد تا دوغاب همگنی تولید شود. در بشر دیگری ۰,۹۵ گرم HA وزن کرده به همراه ۵ گرم آب مقطر در بشر ریخته و روی همزن مغناطیسی قرار داده شد. ۱,۸۹ گرم Gel وزن کرده و یک گرم از آن را به داخل بشری که از قبل حاوی ۱۵ گرم آب مقطر است روی همزن با دمای 80°C و به حالت جوش آمده اضافه شد و بعد از حل شدن Gel باقیمانده ژلاتین اضافه شد. به محض همگن شدن هر چهار ماده، هر یک از دوغابها را باهم مخلوط کرده و روی همزن مغناطیسی با دمای 100°C است قرار داده شد تا به صورت نسبی آب آن تبخیر شود و سپس روی صفحه فولاد ضدزنگ ریخته و در داخل آونی با دمای 100°C برای ۱۲ ساعت قرار داده شد.

۳-۳-آزمون‌ها

به منظور بررسی ساختار شیمیایی ترکیبات کامپوزیت از نمونه‌ها آزمون FTIR در محدوده طیف cm^{-1} ۴۰۰-۴۰۰۰ گرفته شد تا ساختار و پیوندهای شیمیایی و پیک‌های حاصل مورد بررسی قرار گیرند. تغییرات ساختاری نمونه‌ها با استفاده از آنالیزگر مدل Rayleigh/WQF-510A واقع در دانشگاه صنعتی شاهرود انجام شد.

برای اندازه‌گیری استحکام فشاری ضربه‌ای نمونه‌ها پودر شده و ۲ گرم از هر گروه وزن کرده و با استفاده از پولکی به قطر ۴mm و ارتفاع ۶ mm و زیر بار ۲,۵ تن برای ۱۰ ثانیه قرار می‌دهیم تا تبدیل به قرص شوند. هر یک از قرص‌ها را تحت آزمون استحکام فشاری ضربه‌ای در دمای اتاق با شرایط ثابت قراردادیم و نتایج را در جدول آوردیم.

به منظور تعیین میزان و درصد تخلخل‌ها و بررسی سایر ویژگی‌های میکروساختاری از آنالیز میکروسکوپ الکترونی روبشی مدل HITACHI S-4160 با بزرگنمایی‌های در حد نانومتر- میکرومتر، واقع در دانشگاه تهران استفاده شد.

فازهای تشکیل‌دهنده هر نمونه به کمک آزمایش پراش اشعه X با استفاده از آنالیزگری با مشخصات XRD D8-Advance, Bruker, Cu K α_1 ($\lambda=0.15406$ nm) در دمای اتاق با در محدوده زاویه 2θ ثبت شد.

فصل ۴

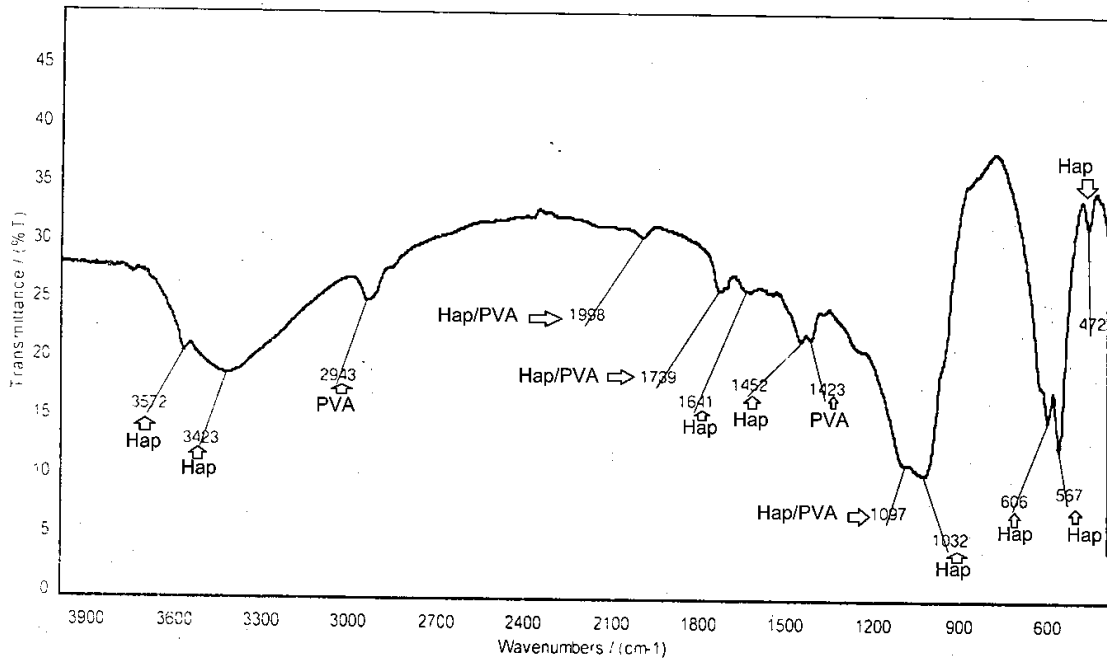
نتایج و بحث

۴-۱-آزمون FTIR

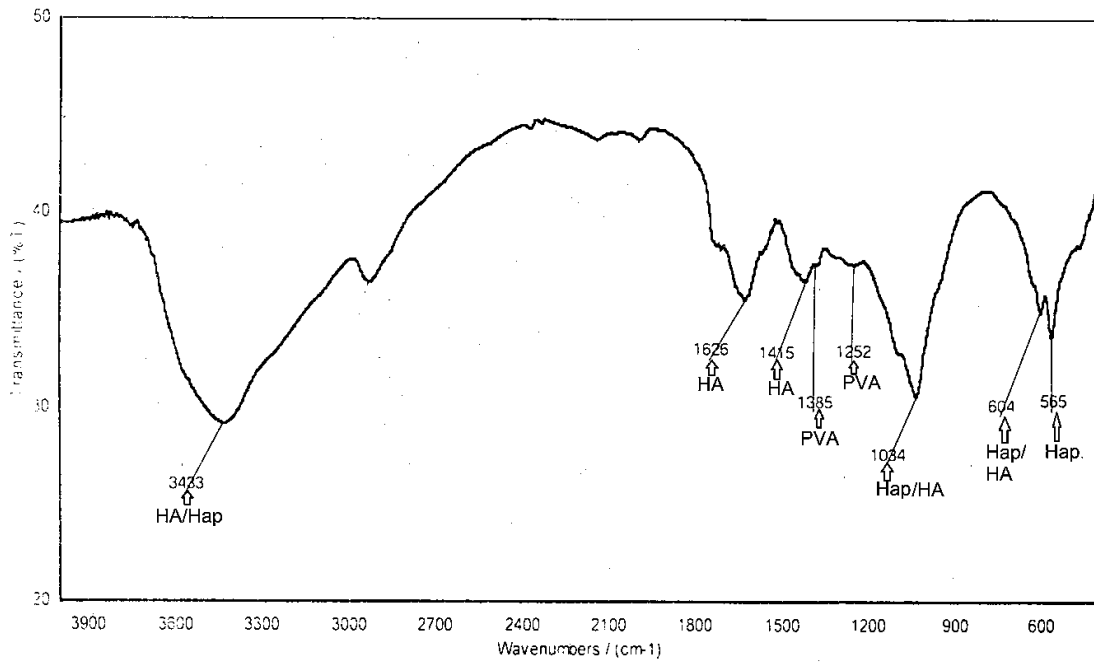
نتایج به دست آمده از آزمون FTIR بر روی نمونه A گویای پیک‌های (cm^{-1}) ۴۷۲-۵۶۷-۶۰۶ که بیانگر گروه فسفات است که نشانگر حضور HAp است. اما پیک‌های (cm^{-1}) ۱۰۳۲-۱۰۹۷ بیانگر گروه Alcohols and Phenols(C-O) است که (cm^{-1}) ۱۰۳۲ نشانگر حضور هیدروکسی‌آپاتیت است ولی (cm^{-1}) ۱۰۹۷ بیانگر پیوند بین HAp و PVA است. ۱۴۲۳ (cm^{-1}) ناشی از حضور PVA در ترکیب است که ناشی از گروه Carbonates است. پیک ۱۴۵۲ (cm^{-1}) مربوط به HAp در نمونه که از گروه Carbonates است. پیک ۱۶۴۱ (cm^{-1}) مربوط به HAp است و نوع پیوند آن Amides(C=O) است. پیک ۱۷۳۹ (cm^{-1}) مربوط به پیوند ایجاد شده در نمونه A است که نوع پیوند Aldehydes and Ketones(C=O) است، پیک ۱۹۹۸ (cm^{-1}) هم مربوط به پیوند ایجاد شده در نمونه A است اما نوع پیوند Alkanes(C=C) است، پیک ۲۹۴۳ (cm^{-1}) ناشی از حضور PVA در ساختار است که نوع پیوند آن Alkanes(CH₃, CH₂, CH, 2or 3 bands) است. اما پیک ۳۴۲۳ (cm^{-1}) مربوط به HAp (حضور آب) است و نوع باند Alcohols and Phenols(O-H) است، آخرین پیک این نمونه ۳۵۷۲ (cm^{-1}) است که مربوط به HAp است با باند Alcohols and Phenols(O-H free). مطابق شکل ۴-۱ و جدول ۴-۱ [۹۷].

همان‌طور که در طیف FTIR نمونه B در شکل (۴-۲) مشاهده می‌شود، پیک (cm^{-1}) ۵۶۵ بیانگر گروه فسفات است که نشانگر حضور HAp است. اما پیک (cm^{-1}) ۶۰۴ ناشی از پیوند به وجود آمده بین HAp-HA است که نوع باند Phosphate group است، پیک ۱۰۳۴ (cm^{-1}) ناشی از پیوند به وجود آمده بین HAp-HA است که نوع باند Amines(C-N) است، پیک ۱۲۵۲ (cm^{-1}) ناشی از حضور PVA در ترکیب است که ناشی از گروه Carboxylic Acid and Derivatives(O-C) به همین شکل پیک ۱۳۸۵ (cm^{-1}) ناشی از حضور PVA در ترکیب است که ناشی از گروه C-H bending است. پیک‌های ۱۴۱۵-۱۶۲۶ (cm^{-1}) ناشی از حضور HA در ترکیب است که به ترتیب ناشی از پیوندهای Carbonates group

و Arenes(C=C) است. پیک ۳۴۳۳ ناشی از پیوند به وجود آمده بین HAp-HA است که نوع باند Amines(N-H, 2 bands) است. مطابق شکل نمودار ۲-۴ [۹۷].



نمودار ۱-۴ FTIR نمونه A



نمودار ۲-۴ FTIR نمونه B

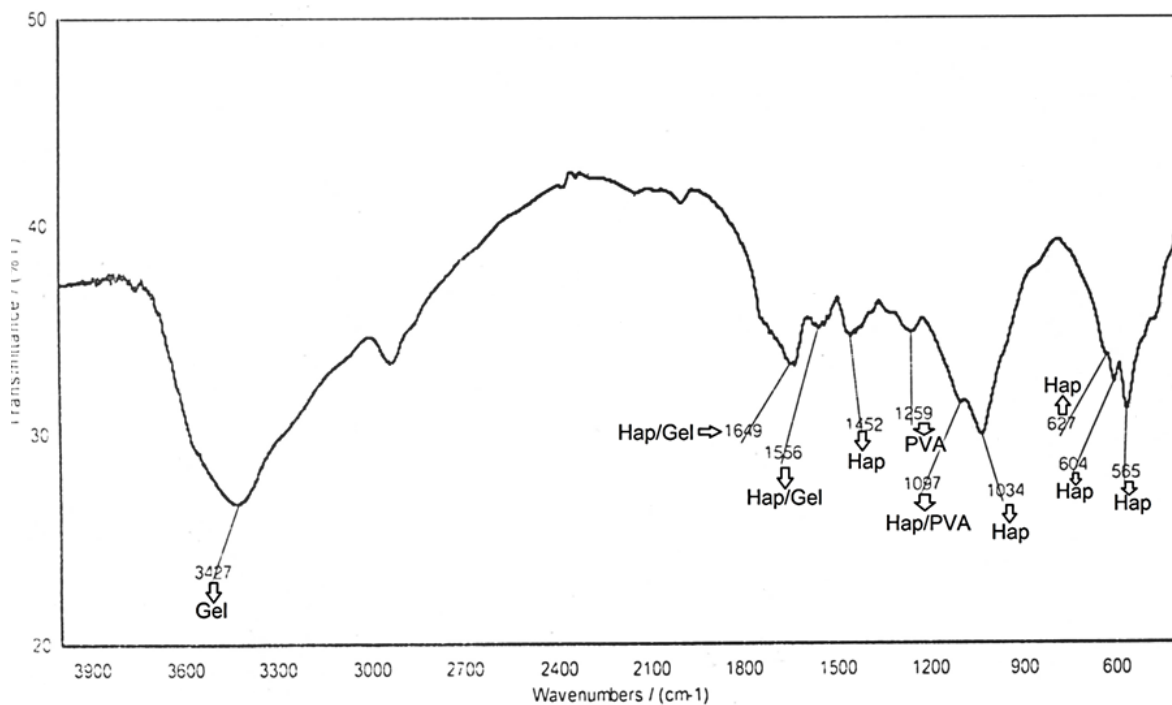
جدول ۱-۴ نمونه A

فرکانس ارتعاش (cm^{-1})	نوع پیوند	ساختار مربوطه
۴۷۲	Phosphate group	HAp
۵۶۷	Phosphate group	HAp
۶۰۶	Phosphate group	HAp
۱۰۳۲	Alcohols and Phenols(C-O)	HAp
۱۰۹۷	Alcohols and Phenols(C-O)	HAp-PVA
۱۴۲۳	Carbonates group	PVA
۱۴۵۲	Carbonates group	HAp
۱۶۴۱	Amides(C=O)	HAp
۱۷۳۹	Aldehydes and Ketones(C=O)	HAp-PVA
۱۹۹۸	Alkanes(C=C)	HAp-PVA
۲۹۴۳	Alkanes(CH_3 , CH_2 , CH , 2 or 3 bands)	PVA
۳۴۲۳	Alcohols and Phenols(O-H)	HAp
۳۵۷۲	Alcohols and Phenols(O-H free)	HAp

جدول ۲-۴ نمونه B

فرکانس ارتعاش (cm^{-1})	نوع پیوند	ساختار مربوطه
۵۶۵	Phosphate group	HAp
۶۰۴	Phosphate group	HAp-HA
۱۰۳۴	Amines(C-N)	HAp-HA
۱۲۵۲	Carboxylic Acid and Derivatives(O-C)	PVA
۱۳۸۵	C-H bending	PVA
۱۴۱۵	Carbonates group	HA
۱۶۲۶	Arenes(C=C)	HA
۳۴۳۳	Amines(N-H, 2 bands)	HAp-HA

همان‌طور که در طیف FTIR نمونه C در شکل (۳-۴) مشاهده می‌شود، پیک‌های (cm^{-1}) ۵۶۵، ۶۰۴، ۶۲۷ بیانگر گروه فسفات است که نشانگر حضور HAp است. اما پیک (cm^{-1}) ۱۰۳۴ ناشی از HAp است که نوع باند Amines(C-N) است، پیک ۱۰۹۷ بیانگر پیوند بین HAp-PVA است که نوع پیوند Amines(C-N) است، پیک ۱۲۵۹ (cm^{-1}) ناشی از حضور PVA در ترکیب است که ناشی از گروه Carboxylic Acid and Derivatives(O-C) است. پیک ۱۴۵۲ (cm^{-1}) مربوط به HAp در نمونه که از گروه Carbonates است. پیک‌های (cm^{-1}) ۱۵۵۶ و ۱۶۴۹ مربوط به پیوند ایجاد شده بین HAp و Gel است که پیک ۱۶۴۹ از نوع پیوند Amides(C=O) است، پیک‌های ۱۹۹۶-۲۱۴۳-۲۹۲۹ (cm^{-1}) ناشی از پیوند ایجاد شده بین HAp-PVA-Gel در ترکیب است که به ترتیب ناشی از باندهای پیوندی Alkenes (C=C)، Alkynes(C≡C)، Alkanes(CH₃, CH₂, CH, 2or3 bands) و در آخر پیک ۳۴۲۷ (cm^{-1}) ناشی از حضور Gel در ترکیب است و ناشی از پیوند Amines(N-H, 2 bands) است. مطابق نمودار ۴-۳ [۹۷].

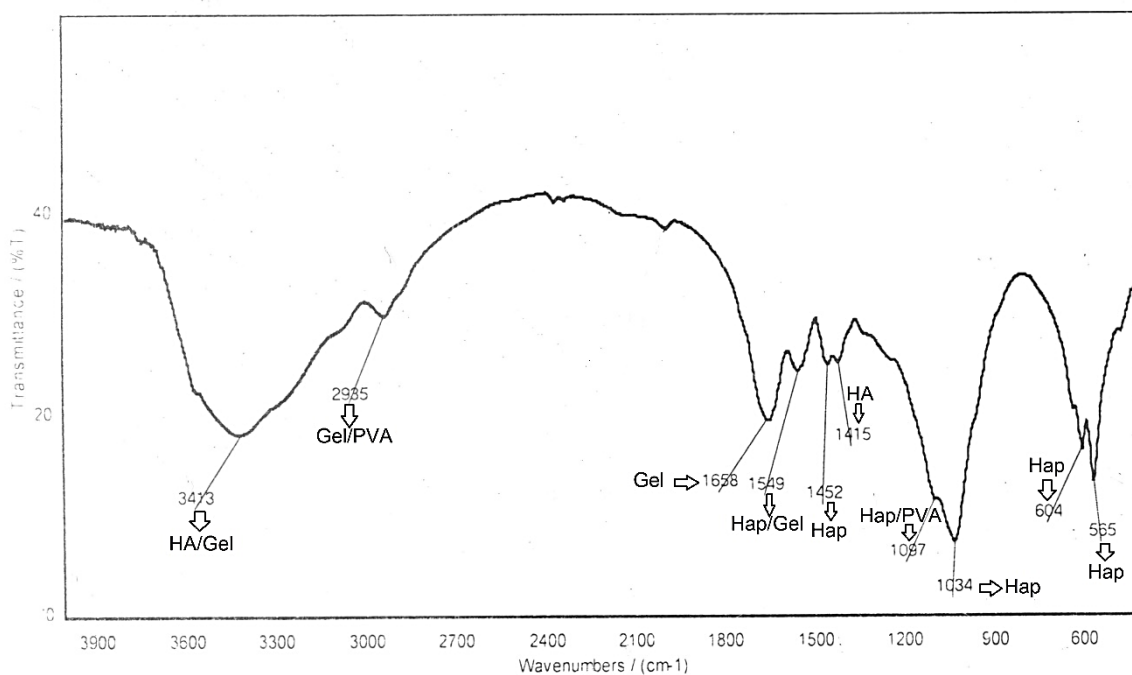


نمودار ۳-۴ FTIR نمونه C

جدول ۳-۴ نمونه C

فرکانس ارتعاش (cm^{-1})	نوع پیوند	ساختار مربوطه
۵۶۵	Phosphate group	HAp
۶۰۴	Phosphate group	HAp
۶۲۷	Phosphate group	HAp
۱۰۳۴	Amines(C-N)	HAp
۱۰۹۷	Amines(C-N)	HAp-PVA
۱۲۵۹	Carboxylic Acid and Derivatives(O-C)	PVA
۱۴۵۲	Carbonates group	HAp
۱۵۵۶		HAp-Gel
۱۶۴۹	Amides(C=O)	HAp-Gel
۳۴۲۷	Amines(N-H,2 bands)	Gel

همان‌طور که در طیف FTIR نمونه D در شکل مشاهده می‌شود، پیک‌های (cm^{-1}) ۵۶۵، ۶۰۴ بیانگر گروه فسفات است که نشانگر حضور HAp است. اما پیک (cm^{-1}) ۱۰۳۴ ناشی از HAp است که نوع باند Amines(C-N) است، پیک ۱۰۹۷ بیانگر پیوند بین HAp-PVA است که نوع پیوند Amines(C-N) است، پیک ۱۴۱۵ (cm^{-1}) ناشی از حضور HA در ترکیب است که ناشی از پیوند Carbonates group است، پیک ۱۴۵۲ (cm^{-1}) مربوط به HAp در نمونه که از گروه Carbonates است. پیک (cm^{-1}) ۱۵۴۹ مربوط به پیوند ایجادشده بین HAp و Gel است و پیک ۱۶۵۸ (cm^{-1}) ناشی از وجود Gel در ترکیب است و ناشی از پیوند Carboxylic Acid and Derivatives(O-C)، پیک ۲۹۳۵ (cm^{-1}) ناشی از پیوند ایجادشده بین Gel-PVA که نوع پیوند آن Carboxylic Acid and Derivatives(O-H) است. پیک ۳۴۱۳ (cm^{-1}) ناشی از پیوند ایجادشده بین Gel-HA که نوع باند Amines(N-H,2 bands) است. مطابق نمودار ۴-۴ [۹۷].



نمودار FTIR نمونه D

جدول ۴-۴ نمونه D

فرکانس ارتعاش (cm ⁻¹)	نوع پیوند	ساختار مربوطه
۵۶۵	Phosphate group	HAp
۶۰۴	Phosphate group	HAp
۱۰۳۴	Amines(C-N)	HAp
۱۰۹۷	Amines(C-N)	HAp-PVA
۱۴۱۵	Carbonates group	HA
۱۴۵۲	Carbonates group	HAp
۱۵۴۹		HAp-Gel
۱۶۵۸	Carboxylic Acid and Derivatives(O-C)	Gel
۲۹۳۵	Carboxylic Acid and Derivatives(O-H)	Gel-PVA
۳۴۱۳	Amines(N-H,2 bands)	Gel-HA

۴-۲-آزمون استحکام فشاری ضربه‌ای

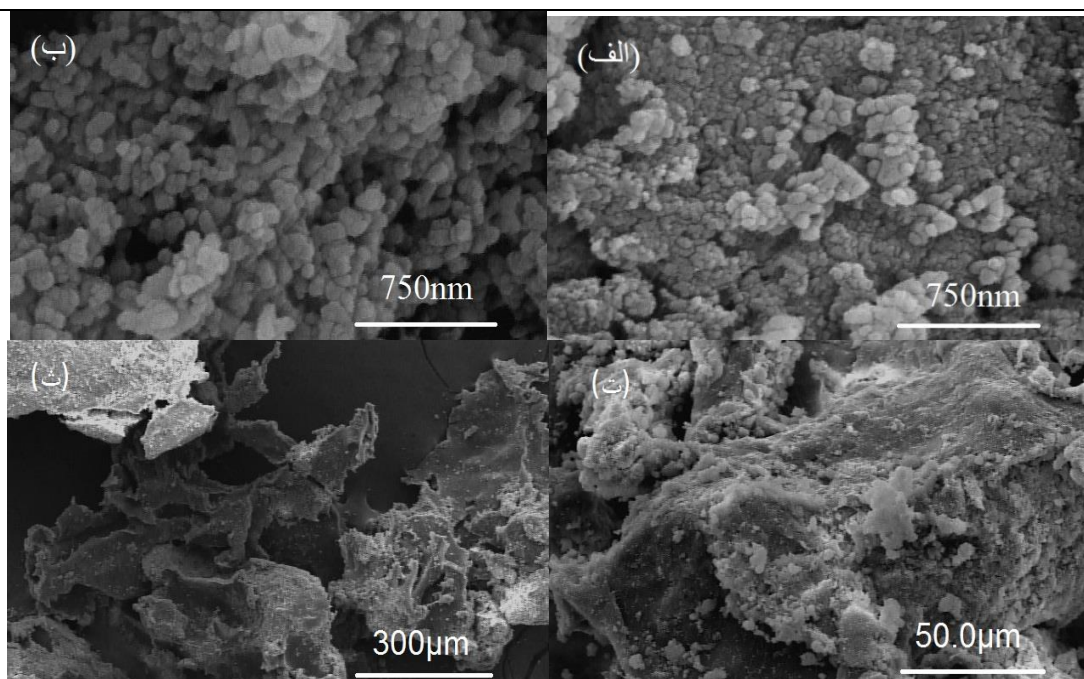
جدول ۴-۵ نتایج به دست آمده از آزمون استحکام فشاری ضربه‌ای (مگاپاسکال)

نمونه	۲۰ Klb	۳۰ Klb	۶۰ Klb	۶۲,۵ Klb
A	-	-	-	-
B	۴۹,۹۶	۵۵,۴۳	۴۲,۹۴	۴۲,۹۴
C	۴۱,۳۸	۲۶,۵۴	۲۶,۵۴	-
D	۴۹,۱۸۹	۵۸,۵۵	۳۶,۶۹	-

همان‌طور که از جدول مشخص است نمونه A از استحکام کافی برخوردار نبوده و با قرار گرفتن زیر بار ۲۰ کیلوپوند دچار ترک شده و در کل این نمونه دارای استحکام کافی نبوده مگر در مواردی که نیاز به استحکام بالایی نباشد. نمودار B نتایج بهتری از نمونه A از خود نشان داد ولی اگر نمونه‌ها را باهم مقایسه شود نمونه D بیشترین مقدار عددی را رو به خودش نسبت می‌دهد. ولی از آنجایی که میزان سفتی استخوان ۶-۲۰ گیگا پاسکال است نمونه‌های تولید شده از استحکام کافی برخوردار نیستند و نمی‌توان از آن‌ها به صورت مستقیم استفاده کرد. باید به این نکته دقت شود چون نمونه‌ها زینتر نشده است مقایسه آن‌ها با استحکام استخوان مفهوم چندانی ندارد. این آزمون جهت مقایسه استحکام مکانیکی نمونه‌ها با یکدیگر انجام شد.

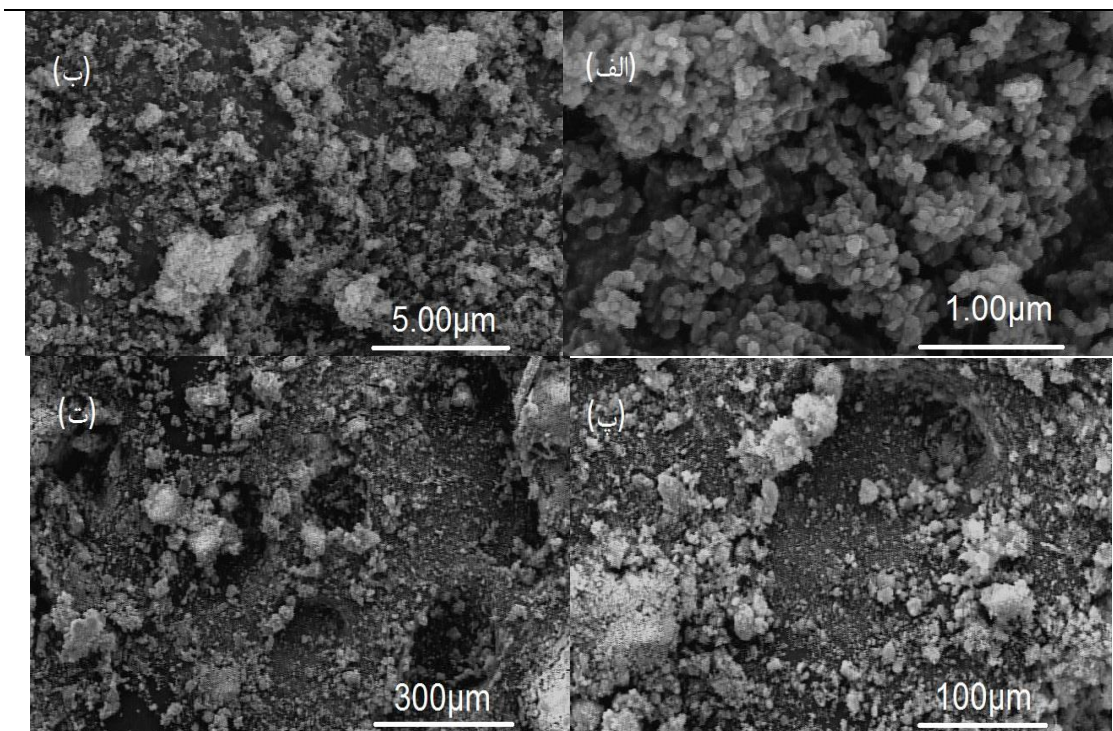
۴-۳-آزمون SEM

تصاویر میکروساختاری شکل (۴-۱) توزیع ذرات nHAp داخل فاز پلیمری PVA را نشان می‌دهد، تصاویر از نمونه‌ها اختلاط نامناسب ذرات nHAp را در فرایند ساخت را نشان می‌دهد. این توزیع نامناسب و غیریکنواخت ذرات باعث کاهش استحکام می‌شود. دلیل این مسئله را می‌توان به روش تولید مرتبط دانست. همچنین به دلیل اینکه ذرات HAp به صورت نانو هستند و این ذرات سطح ویژه بسیار زیادی دارند، احتمال آگلومره شدن آن‌ها زیاد است و همان‌که از شکل مشخص است، ذرات HAp تا حدی آگلومره شده‌اند ولی اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر هستند.

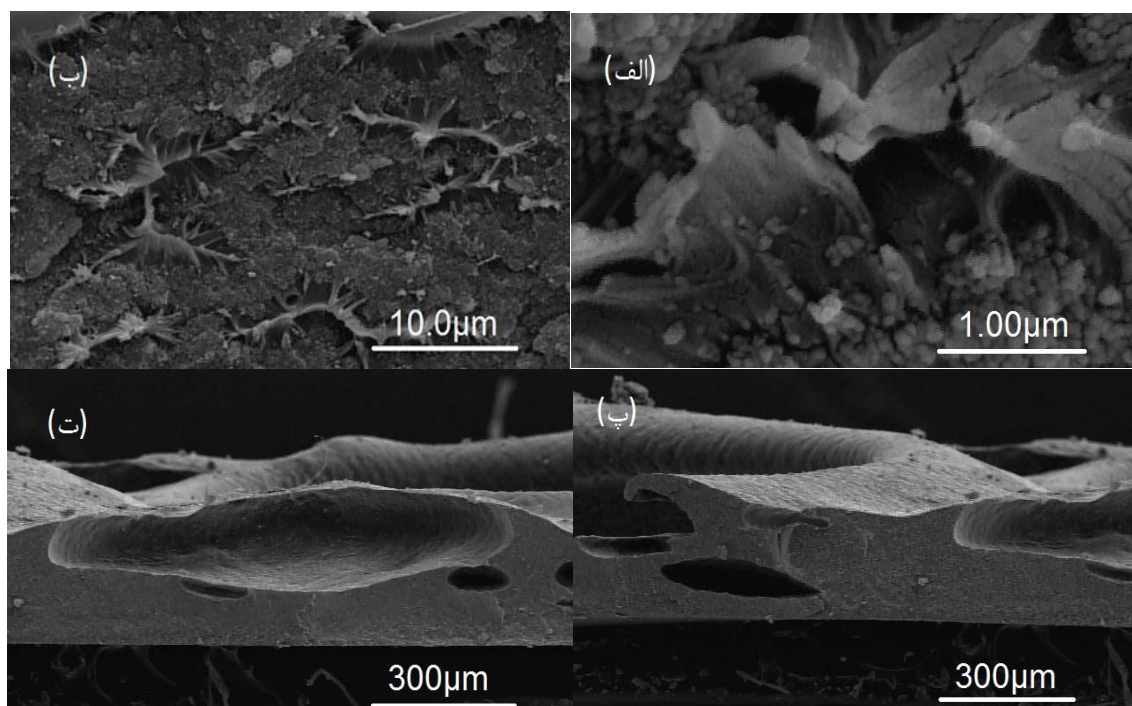


شکل ۴-۱ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از نمونه A

تصویر میکروساختاری شکل (۴-۲) تجمع غیریکنواخت nHAp داخل فاز پلیمری PVA را نشان می‌دهد که همان‌طور که ذکر شد مربوط به روش تولید است. عکس‌ها می‌توان به این نتیجه رسید که HA به‌تنهایی هیچ تأثیر مستقیمی و واضحی روی کامپوزیت نداشته و فقط مقداری حفره ریز در مقطع عرضی آن مشاهده می‌شود.



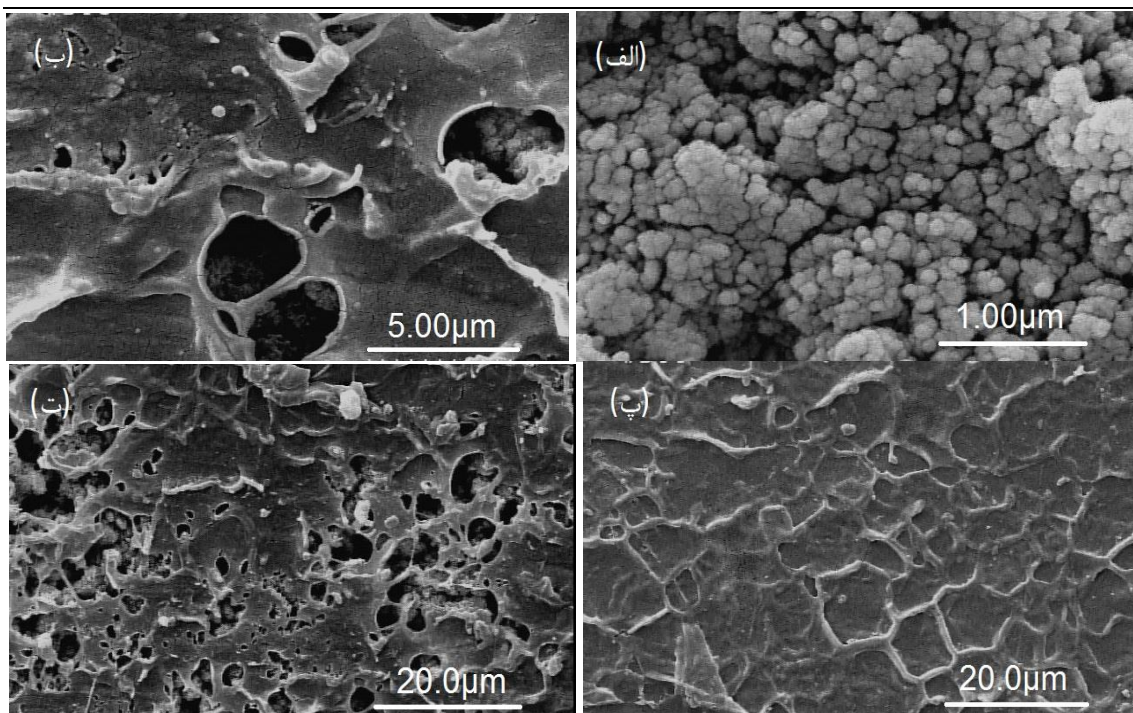
شکل ۲-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه B



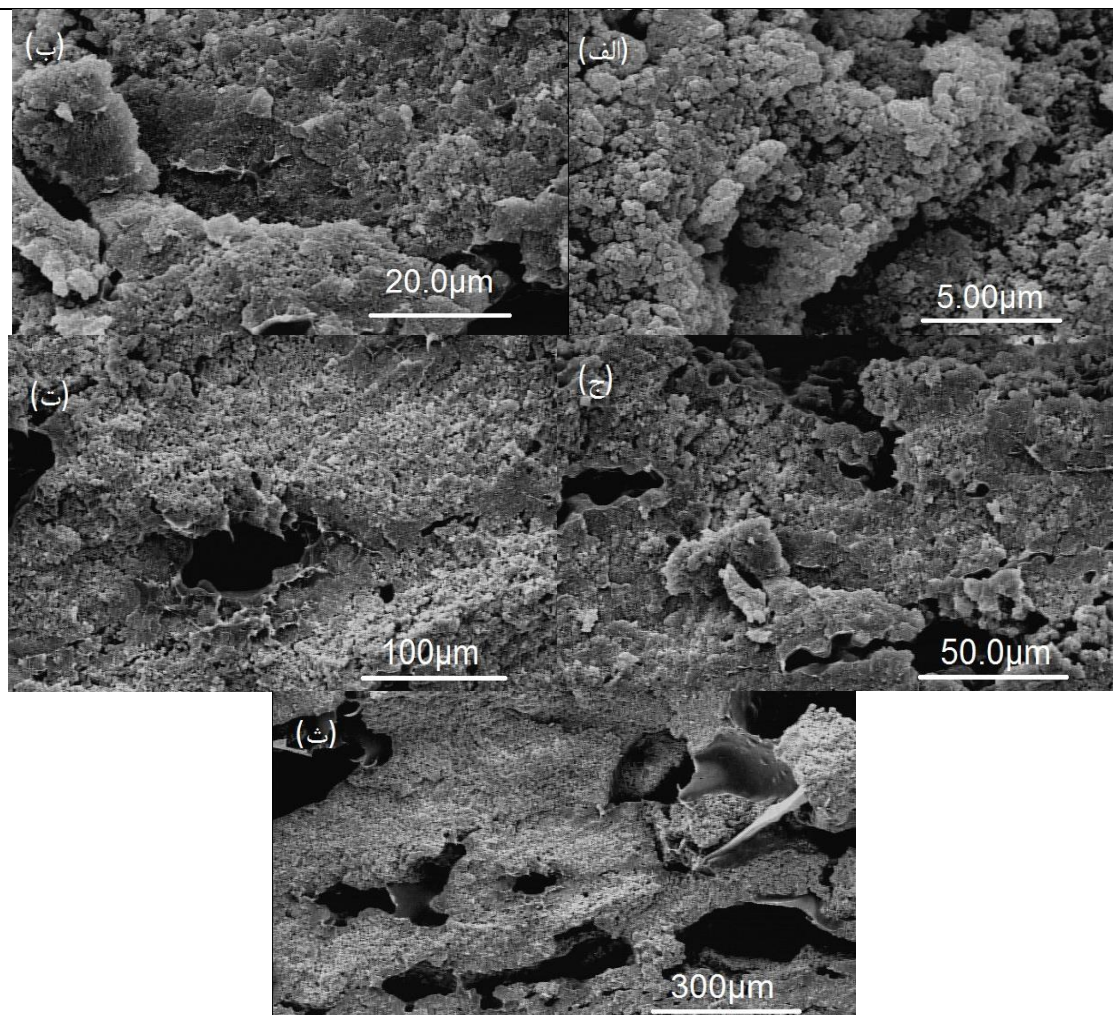
شکل ۳-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از مقطع عرضی نمونه B

تصاویر میکروساختاری شکل (۳-۴) توزیع ذرات nHAp داخل فاز پلیمری PVA و Gel را نشان می‌دهد. با اطلاع به اینکه برهم‌کنش قطبی یا یونی گروه COOH از ژلاتین به صورت COO⁻ با Ca²⁺ از nHAp و همچنین ایجاد باندهای هیدروژنی بین NH₂ ژلاتین و OH هیدروکسی‌آپاتیت منجر به تجمع غیریکنواخت دانه‌های nHAp گردیده و در نتیجه تبخیر غیریکنواخت حلال می‌شود و در مناطقی که تبخیر کمتر است تخلخل‌های کوچک‌تری مشاهده می‌شود؛ بنابراین نظم ساختار به هم‌خورده و دو نوع مورفولوژی متفاوت از تخلخل‌ها دیده می‌شود.

تخلخل ایجادشده در ساختار کاملاً خودبه‌خودی و بدون افزودن هیچ نوع عامل تخلخل‌سازی صورت پذیرفته است. در واقع انحلال طبیعی ژلاتین در آب خود باعث ایجاد این تخلخل شده است. دلیل این اتفاق را باید در ماهیت ژل شدن این پلیمر پیدا کرد. درجه حرارت فرایند بالاتر از دمای ژل شدن ژلاتین است؛ بنابراین ژلاتین در این دما در حالت سل قرار می‌گیرد و زنجیره‌های طولانی آن با شکل‌گیری نامنظم و کلافی شکل در آب پراکنده‌اند. در حین سرد شدن پلیمر و با رسیدن به نقطه ژل شدن، محلول به صورت ژل درمی‌آید؛ یعنی زنجیره‌های ژلاتین به طریق فیزیکی اتصال عرضی می‌شوند و شبکه‌ای را به وجود می‌آورند که مولکول‌های آب را در خود به دام می‌اندازند. این پدیده ناشی از ایجاد پدیده توده‌های چین کلاژنی است که گره‌های فیزیکی باعث قفل شدن درونی مولکول‌ها و ژل شدن پلیمر می‌شود. پس از قفل شدن زنجیرها و به دام افتادن مولکول‌های حلال (آب) در شبکه ژل، توده ژلاتین شروع به خشک شدن می‌نماید و طی آن مولکول‌های محبوس آب به آرامی تبخیر می‌شوند و تخلخل ایجاد می‌شود.



شکل ۴-۴ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه C

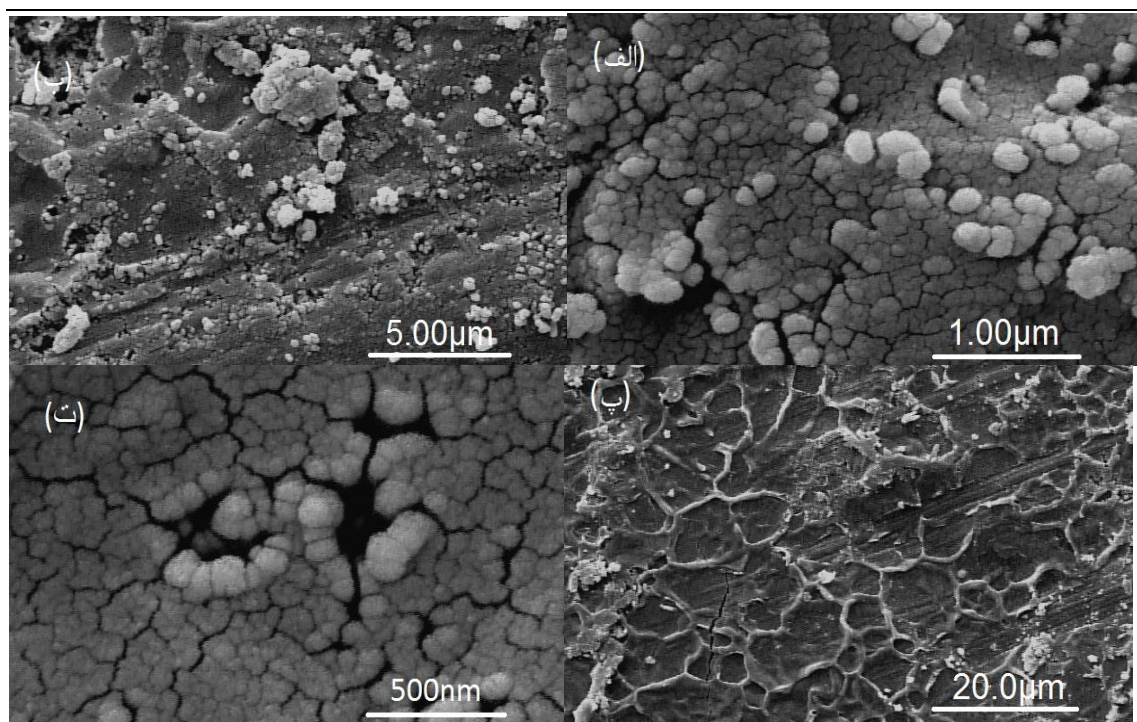


شکل ۴-۵ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از مقطع عرضی نمونه C

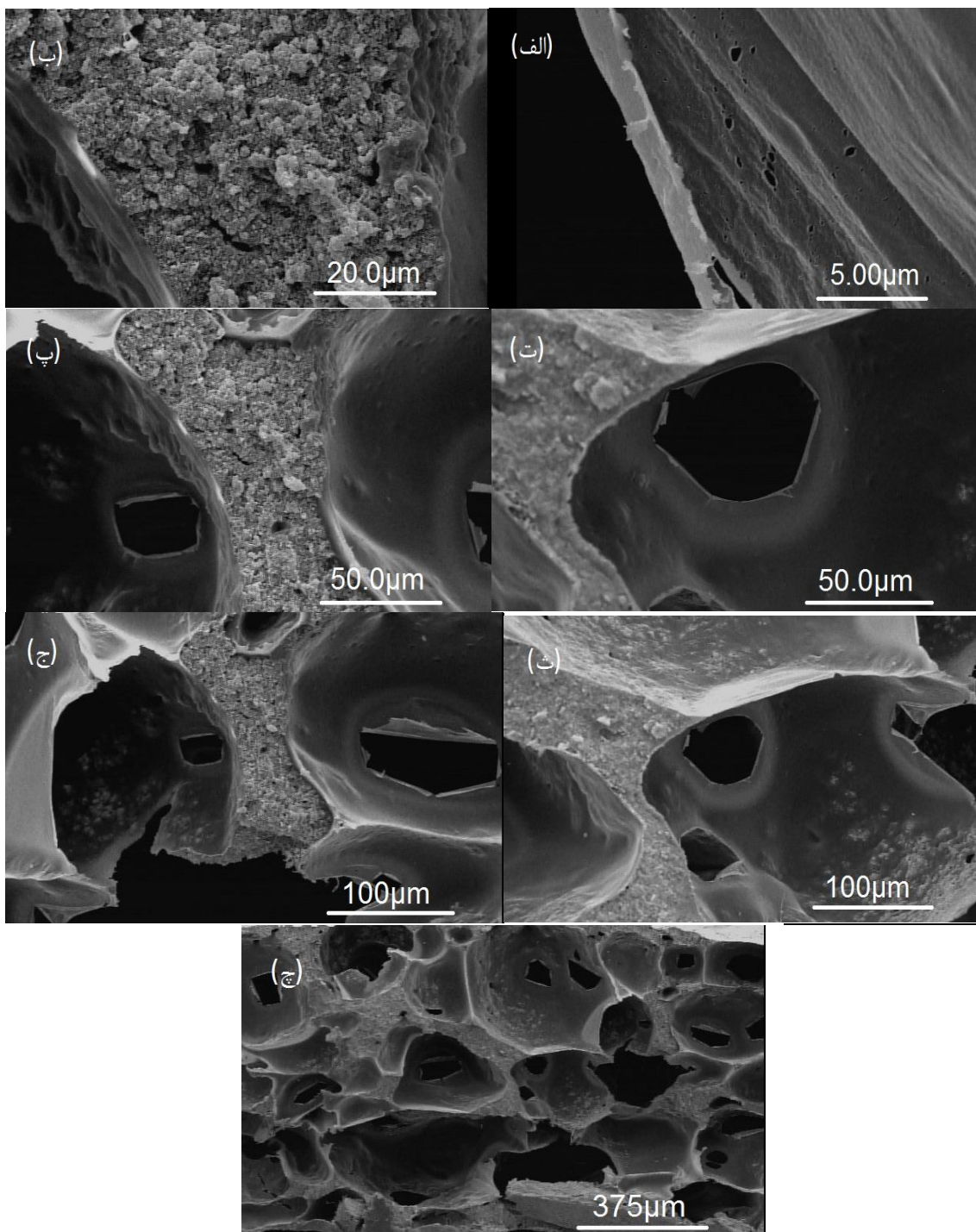
مطالعه عکس‌های SEM شکل (۴-۵) (۴-۶) گرفته‌شده از نمونه‌ی D حکایت از ساخت داربست که جهت کاربردهای مهندسی بافت استخوان محدودده‌ای مناسبی دارند. حفرات غالباً دارای یک مورفولوژی بیضوی شکل هستند و در بسیاری از نقاط، ساختاری به هم مرتبط‌اند. این ویژگی برای رشد و نفوذ بافت استخوانی به درون داربست بسیار حائز اهمیت هست.

همان‌طور که توضیح داده شد اثر ژلاتین باعث تولید این حفره‌ها شده است اما نمی‌توان از تأثیر HA در ایجاد چنین تخلخل‌هایی چشم‌پوشی کرد، ژلاتین به‌تنهایی نمی‌تواند باعث ایجاد چنین تخلخل‌هایی شود.

به نظر می‌رسد روش ریخته‌گری از توانایی زیادی برای کنترل عوامل مؤثر بر فرایند برای ایجاد تخلخل‌های متمایز برخوردار نیست. همان‌طور که از تصاویر نمایان است تخلخل‌های درشت با شکل‌های ناموزونی پراکنده‌شده‌اند. هرچند این پدیده اثر نامطلوب شدیدی بر قابلیت جایگزینی و تکثیر سلول‌ها ندارد اما عدم وجود آن می‌تواند بر استحکام داربست مؤثر باشد.



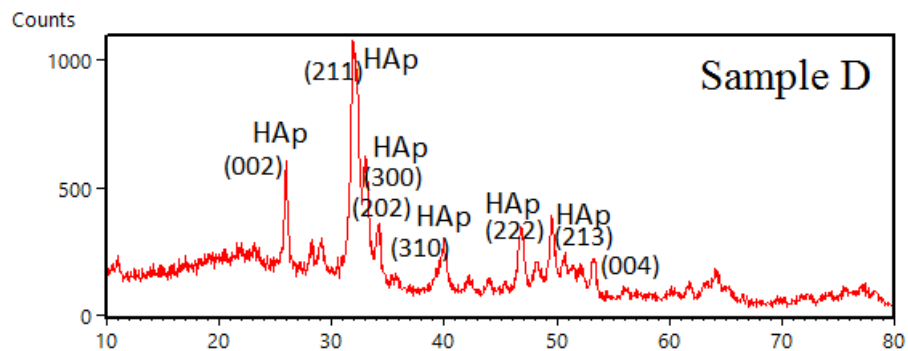
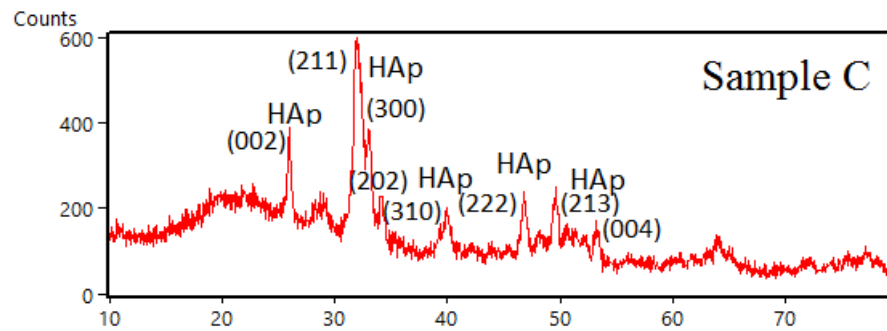
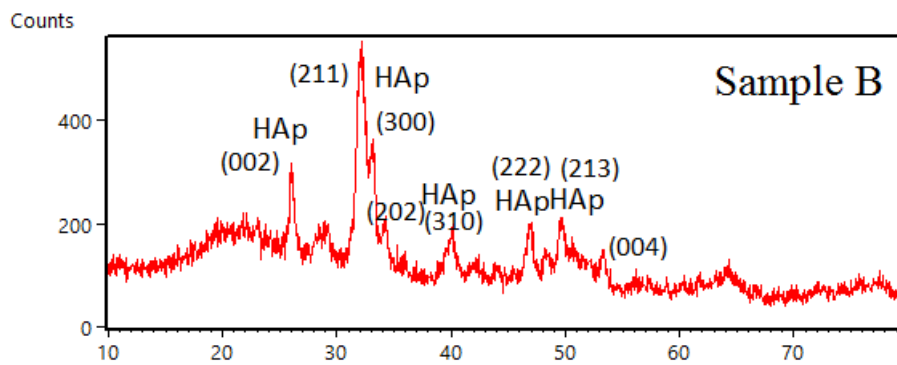
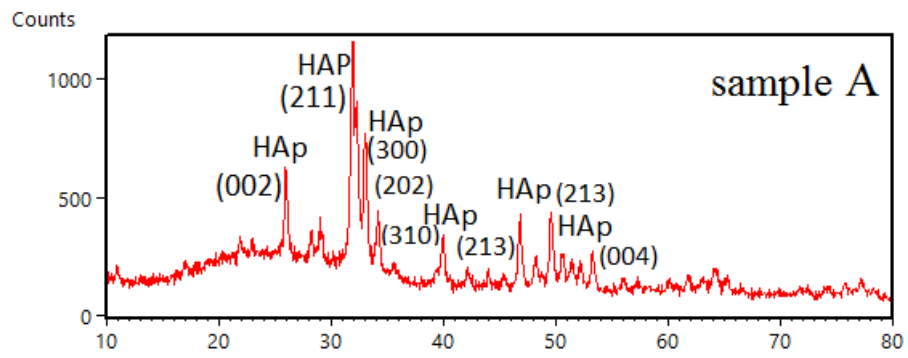
شکل ۴-۶ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سطح نمونه D



شکل ۴-۷ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از مقطع عرضی نمونه D

۴-۴-آزمون پراش اشعه ایکس

همان طور که از تصاویر XRD مشخص است که ساختار PVA ساختار کریستالی ندارد. شکل پیک XRD ژلاتین هم مانند PVA ساختار غیرکریستالی دارد ولی هر سه پلیمر زمینه پهنی در فاصله ۳۰-۲۰ $^{\circ}$ 2θ ایجاد می کنند. پیک پراش X-ray به خوبی با استاندارد JCPDS (۰۹-۰۴۳۲) منطبق است. سه پیک شارپ در محدوده ۳۰-۳۵ $^{\circ}$ 2θ دیده می شود که مربوط به فاز HAp است. پراش X-ray کامپوزیت ها بسیار شبیه به پیک های HAp خالص است اما پیک های این کامپوزیت پهن تر از پیک های خالص است که دلیلش استفاده از پلیمرها است. ناخالصی معدنی بیشتر از ۰.۵٪ نداریم به دلیل اینکه اگر بیشتر از ۰.۵٪ بود به صورت پیکی نمایان می شد. همچنین با مقایسه نمودارهای XRD به دست آمده و شباهتش با XRD استخوان به خصوص نمونه C، می توان از این کامپوزیت ها به عنوان پرکننده استخوانی استفاده کرد.



نمودار ۴-۵ پراش پرتوی الکترونی نمونه‌های A، B، C، D

۴-۵- جمع بندی

۴ سری نمونه تهیه شد با نسبت‌های مولی ذکرشده در جدول (۲-۳) که نمونه سری A شامل گروه HAp/ PVA می‌شد که از نمودارهای FTIR آن مشخص است پیک (cm^{-1}) (۱۰۹۷) مطابق با مقالات مطالعه شده شامل HAp و PVA است و این نشان‌دهنده پیوند ایجادشده بین این دو ماده است. در آزمون XRD پیک‌های نمایان شده مربوط به HAp است و از آنجایی که PVA پلیمر است و کریستالی نیست و ساختار آمورف دارد فقط در محدوده $2\theta = 30-5$ خود را نشان می‌دهد. اما استحکام فشاری ضربه‌ای این سری نمونه‌ها بسیار پایین بوده و باید از Load cell پایین‌تری برای تعیین میزان استحکام آن استفاده شود، اما در نهایت آزمون SEM این سری نمونه‌ها وجود HAp به صورت برجسته در زمینه پلیمری PVA را نشان می‌دهد. همچنین به دلیل اینکه ذرات HAp به صورت نانو هستند و این ذرات سطح ویژه بسیار زیادی دارند، در بسیاری از نقاط آگلومره شده‌اند ولی اندازه ذرات کمتر از ۱۰۰ نانومتر هستند.

اما نمونه سری B شامل فاز سرامیکی HAp و دو فاز پلیمری PVA و HA است. نمودار FTIR هیچ‌گونه پیوندی بین این سه ماده را نشان نمی‌دهد، در آزمون XRD پیک‌های اصلی مربوط به HAp است فازهای پلیمری فقط در محدوده $2\theta = 30-5$ تأثیر جزئی ایجاد می‌کنند. اما استحکام فشاری ضربه‌ای این نمونه در مقایسه با نمونه A مقدار بیشتری را به خود نسبت می‌دهد که دلیل این استحکام می‌توان این‌گونه فرض شود که اتصال عرضی بین PVA و HA باعث به دست آمدن این عدد شده است. نتایج به دست آمده از آزمون SEM تجمع غیریکنواخت HAp در زمینه پلیمری را نشان می‌دهد. در این نمونه‌ها هیچ تأثیر مستقیمی از HA به صورت واضح نمایان نیست.

نمونه C که شامل HAp ، PVA ، Gel است نمودار FTIR پیوندی بین این سه جزء را نشان نمی‌دهد. آزمون XRD این سری نیز مانند نمونه‌های دیگر است که پیک‌ها فقط مربوط به فاز سرامیکی می‌باشد به دلایلی که قبل بیان شده است. استحکام فشاری ضربه‌ای این نمونه از نمونه A نتایج بهتری داشت

ولی اعداد به دست آمده استحکام کمتری نسبت به نمونه‌های B و D دارند و آن نیز می‌توان به دلیل تخلخل‌های به وجود آمده در نمونه به دلیل وجود ژلاتین اشاره کرد. و اما آزمون SEM وجود تخلخل را این سری نمونه‌ها را نشان می‌دهد اما باید به این نکته اشاره شود این تخلخل‌ها برای داربست بودن نمونه کافی نیست.

نمونه سری D شامل HAp, PVA, HA, Gel است. که از نمودار FTIR هیچ پیوندی را ثبت نکرده است. در آزمون XRD مانند نمونه‌های دیگر پیک‌های اصلی مربوط به HAp است و فازهای پلیمری پیک‌های واضحی نداده به دلیل ساختار آمورف آن‌ها است. استحکام این سری نمونه‌ها از سایر نمونه‌ها بالاتر است که می‌توان به اتصال عرضی و حالت شبکه‌ای شدن پلیمرها با یکدیگر مرتبط دانست. اما همان‌طور که از عکس‌های SEM نمایان است این سری نمونه‌ها تشکیل داربست داده‌اند و اندازه تخلخل‌ها بالاتر از ۳۰۰ میکرون است که نوع تخلخل‌ها مرتبط و باز هستند و شرایط لازم و کافی برای داربست بودن را دارا است و می‌توان برای کاربردهای مهندسی بافت از آن‌ها استفاده کرد. تأثیر هم‌زمان HA و Gel باعث این تخلخل‌ها شده است، در کل HA تأثیر مهمی روی تشکیل حفره‌ها و داربست بر اساس ویژگی ابدوستی آن اشاره کرد.

فصل پنجم

نتیجه‌گیری و پیشنهادها

۵-۱- نتیجه گیری

- تشکیل داربست از طریق روش تبخیر حلال بدون اضافه کردن تخلخل ساز
- مطابق با عکس های SEM ژلاتین به تنهایی فقط باعث ایجاد تخلخل های ریزی می شود که برای داربست بودن مناسب نیست.
- بر اساس عکس های SEM ترکیب هم زمان Gel و HA باعث ایجاد داربست با اندازه تخلخل بالاتر از ۳۰۰ میکرون می شود.
- استحکام فشاری ضربه ای نمونه D (HA :PVA :Gel :HA = ۶:۲:۲:۱) از بقیه نمونه ها بالاتر است.
- مطابق نمودارهای XRD ناخالصی معدنی بیشتر از ۵٪ نیست و با توجه به شباهت نمودار XRD با استخوان نمونه C (HA:PVA:Gel=۶:۲:۳) استفاده از این کامپوزیت به عنوان پرکننده استخوانی پیشنهاد می شود.
- نتایج FTIR نشان داد ترکیب شیمیای جدیدی تشکیل نشده است و به احتمال زیاد و بر اساس ایجاد داربست به دلیل واکنش شیمیایی که محصول گازی داشته باشد نیست.

۵-۲- پیشنهادها

- آزمایش ها در *in vitro* انجام شوند.
- آزمون های آزمایشگاهی انجام شده روی نمونه حیوانی تست شود و با یکدیگر مقایسه شوند.
- آزمون های آزمایشگاهی روی نمونه پس از قرارگیری آن ها در محیط (SBF) در بازه های زمانی مختلف و با یکدیگر مقایسه شوند.
- اضافه کردن Drug به داربست و در بدن تست شود.

-اضافه کردن اکسید نقره برای آنتی‌باکتریال کردن داربست و با دیگر داربست‌ها مقایسه شود.

-تغییر نسبت‌های HA و Gel و با یکدیگر مقایسه شوند.

فهرست مراجع

- 1-Fredrik linderberg,(2013),Bone void filler ,*Biomet Orthopedics*, No.BMET0494.0.
- 2-D.Eichert-C. Drouet- H.Sfihia- C.Rey- C.Combes,(2009), *Nanocrystalline Apatite-Based Biomaterials*, by Nova Science Publisher.
- ۳-نفیسه بحیرائی، سعیده زارع جلیسه، سید علی صانعی، (۱۳۹۶)، پیشرفت‌های اخیر در به کارگیری شیشه‌های زیست فعال در مهندسی بافت استخوان، پژوهش‌های آسیب شناسی زیستی، دوره ۲۰، شماره ۲.
- 4- Francois Barthelat, (2007), Biomimetics for next generation materials, *royalscoietypublishing*, 365.
- 5-Joon B. Park- Joseph D. bronzino,(2003), *Biomaterials- principles and applications*, 2nd ed. By CRCPress LLC.
- 6-Khairoun I. Boltong Mc. G, et.al. , j. Master, (1998), *Sci. Master. Med.* 425-428.
- 7- JamshidnKalajahi N., G.B., Dehghannya j., Entezami and a.S.K.M. A.A., *Plasticized Starch Based*.
- 8- Yamamoto H, N.S., Hori M, et al.,(1998), *Mechanical strength of calcium phosphate cement in vivo and in vitro*, 19(17):1587-91.
- 9-Doadrio JC, A.D., Cabaas MV, Vallet Regi M.,(2004), *Calcium sulphate-based cements containing cephalixin*, 25(13):2629-35.
- 10-Takagi S, C.L., Hirayama S, Eichmiller FC,(2003), *Properties of elastomeric calcium phosphate cement chitosan composites*, 19(8):797-804.
- 11-Yokoyama A, Y.S., Kawasaki T, Kohgo T, Nakasu M, (2003), *Development of calcium phosphate cement using chitosan and citric acid for bone substitute materials*, *Biomaterials*, f(4):1091-101.
- 12-Doi Y, S.Y., Moriwaki Y, et al., *Development of calcium phosphate cement that contains sodium calcium phosphate*, *Biomaterials*.
- 13-Fernandez E, S.S., Hamcerencu M, et al.,(2005), *High-strength apatitic cement by modification with superplasticizers*, 26(15):2289-96.
- 14-Blom EJ, K.-N.J., Wolke JG, Kurashina K, van Waas MA, Burger EH.,(2002), *Transforming growth factor-beta1*, *Biomaterials*, 23(4):1261.

- 15-Ratier A, F.M., Lacout JL, Rodriguez F,(2004), *Behaviour of an injectable calcium phosphate cement with added tetracycline*, 274(1-2):261-8.
- 16- *Tissue engineering and regenerative medicine. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB)*, (2013).
- 17- سهیلا علی اکبری قویمی، دکتر مهران صولتی هاشجین، دکتر محمد حسین ابراهیم زاده، (۱۳۹۰)، آشنایی با مهندسی بافت، *مجله جراحی استخوان و مفاصل ایران*، دوره نهم، صفحه‌های ۱۹۰-۱۸۵.
- 18- Donglu Shi, (2005), *introduction Biomaterials*, Tsinghua univercity Press.
- 19- Mari'a Vallet-Regi' - Daniel Arcos., *Bio-mimetic Nanoceramics in Clinical Use From Materials to Applications*, Department of Inorganic and Bioinorganic Chemistry, RSC Publishing.
- 20- Tadashi Kokubo, hyun-min kim , masakazu kawashta, (2003), *Ceramics for biomedical applications*, Elsevier Inc. chapter 14.
- 21- Park JB, Lakes RS, (1993), *Biomaterials: an introduction*, 2nd ed, 75-115 .
- ۲۲- علیرضا رضایی، ایمان مباشرپور، سید محمد مهدی هادوی، (۱۳۹۵)، *مروری بر روش‌های اصلاح سطح بایومواد فلزی*، ۱۳مین همایش علمی دانشجویی مهندسی مواد و متالورژی ایران.
- 23-Langer R.,(1981), *A New Approach to Drug Delivery*, *Tech Rev*, 83: 26-34.
- 24- Beck Lr, Pope Vz, (1984), *Controlled-release delivery systems for hormones. A review of their properties and current therapeutic use. Drugs* 6: 528.
- 25-Lucas P, L.C., Syftestad G, Domb A, Goldberg V, Caplan A, et al.,(1990), *Ectopic induction of cartilage and bone by water-soluble proteins from bovine bone using a polyanhydride delivery vehicle. J Biom Mat Res*, 24: 901-11.
- 26-Cutright D, Perez B, Beasley J, Larson WJ, Posey WR,(1974), *Degradation rates of polymers and copolymers of polylactic and polyglycolic acids*, *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol*; 37:142-52.
- 27-Mohammadi Y, S.M., Fallahi-Sichani M, Gazme A, Haddadi-Asl V, Arefian E, et al.,(2007), *Nanofibrous poly (epsilon-caprolactone)/poly (vinyl alcohol)/chitosan hybrid scaffolds for bone tissue engineering using mesenchymal stem cells*. *Int J Art Organ*: 3: 204.

- 28-Naughton G, Naughton B.,(1992), *Three-dimensional cell and tissue culture apparatus.*;US Patent: 5160490.
- 29-Macchiarini P, J.P., Go T, Asnaghi M, Rees L, Cogan T, et al. (2008), *Clinical transplantation of a tissue-engineered airway.* Lancet 2008; 372: 2023-30.
- 30-زهرا السادات هاشمی، دکتر مسعود سلیمانی، (۱۳۹۰)، *داریست‌های مهندسی بافت: تاریخچه، انواع و روش ساخت، گروه بیوتکنولوژی پزشکی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران.*
- 31-Dutta RC, Dutta AK,(2009), *Cell-interactive 3D scaffold;advances and applications.* Biotechnol, 4: 334-9.
- 32- Cheung H, Lau K, Lu T, Hui D., (2007), *A critical review on polymer-based bio-engineered materials for scaffold development.* Composites B: Eng 2007; 3:291-300.
- 33-Hartman EH, V.J., Spauwen PH, Jansen Jackson IT, Yavuzer R. H. Br J,(2005), *Ectopic bone formation in rats: the importance of the carrier.* Biomaterials 2005; 26: 1829-35.
- 34- Williams C, K.T., Taboas A, Malik A, Manson P, Elisseeff J,(2003), *In vitro chondrogenesis of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in a photopolymerizing hydrogel.* Tissue Engin 2003;9:679-88.
- 35-Hutmacher D.,(2001),*Scaffold design and fabrication technologies for engineering tissues state of the art and future perspectives.* J Biomater Sci Polym, Ed 2001; 12: 107-24.
- 36-Koch T, B.L., Betts D.,(2009), *Current and future regenerative medicine—Principles, concepts, and therapeutic use of stem cell therapy and tissue engineering in equine medicine.* Can Vet J 2009; 50: 155-65.
- 37-Dado D, L.S.,(2009), *Cell-scaffold mechanical interplay within engineered tissue.* Elsevier 2009; 6: 656-64.
- 38- Rentera-Zamarrn D, C.-H.n.D., Bretado-Aragan L, et al. (2009), *Mechanical properties and apatite-forming ability of PMMA bone cements.* Materials & Design; 30(8):3318-24.
- 39- He S, S.C., Luise MD, Edwards B, Highham P. (2003), *Effect of choice of surgical gloves on dough time measurements of acrylic bone cement.* Biomaterials;24(2):235-7.

- 40- Race A, M.M., Mann KA,(2008), *A modified PMMA cement (Sub-cement) for accelerated fatigue testing of cemented implant constructs using cadaveric bone*, J Biomech 2008;41(14):3017-23.
- 41- Revell PA, B.M., Freeman j MAR,(1998), *Review of the biological response to a novel bone cement containing poly (ethyl methacrylate) and n-butyl methacrylate*, Biomaterials 1998;19(17):1579-86.
- 42- Dalby MJ, D.S.L., Harper EJ, Bonfield W.,(2001), *Initial interaction of osteoblasts with the surface of a hydroxyapatitepoly (methylmethacrylate) cement*, Biomaterials ;22 (13) ; 1739-47.
- 43- Vale MF, C.M., Monteiro J, et al.,(1997), *Acrylic bone cement induces the production of free radicals by cultured human fibroblasts. J Biomaterials* 1997;18(16):1133-5.
- 44- Daglilar S, Erkan ME.,(2007), *A study on bioceramic reinforced bone cements*, Mat Let 2007;61(7):1456-9.
- 45- Espigares I, E.C., Mano J, et al.(2002), *New partially degradable and bioactive acrylic bone cements based on starchblends and ceramic fillers*, Biomaterials 2002;23(8):1883-95.
- 46- Khairnoun I, B.M., Driessens FC, Planell JA.(1998), *J Mater Sci., Some factors controlling the injectability of calcium phosphate bone cements*, Mater Med 1998; 9(8): 425-8.
- 47- Gbureck U, Probst J, Thull R. J, (2002), *Surface properties of calcium phosphate particles for self setting bone cements*, Biomolecular.
- 48- Tofighi A, Mounic S. Key,(2001), *Setting reaction involved in injectable cements based on amorphous calcium phosphate*, Eng Mater2001.
- 49- Themenoff JS, M.A.I.B, *njectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering*, 21(23):2405-12.
- 50- Lim TH, B.G., Renner SM,(2002), *evaluation of vertebroplasty using injectable calcium Phosphate cement*, Biomechanical, 27(12):1297-302.
- 51- Nosoudi N, M.F., Rabiee SM, Gelinsky M. (2009), *Using bisphosphonate as a part of calcium phosphate cement in osteoporotic patients for local loosening prevention*.
- 52- Sharifi S, K.M., Khadem Mohtaram N, et al.,(2009), *Preparation, mechanical properties, and in vitro biocompatibility of novel nanocomposites based on polyhexamethylene carbonate fumarate and nanohydroxyapatite*, Polymer Adv Tech and a.w.i.w.c.

- 53- Kuemmerle JM, O.A., Oechslin Ch, et al.,(2005), *Assessment of the suitability of a new brushite calcium phosphate cement for cranioplasty: an experimental study in sheep*, J Craniomaxillofacial Surg 2005;33(1):37-44.
- 54-Kao ST, Scott DD,(2007), A review of bone substitutes, J Maxillofac Surg Clin North Am 2007;19(4):513-21.
- 55- Baseri H, R.S., Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M.(2010)., *Mechanical strength and setting times estimation of hydroxyapatite cement by using neural network*, Mater Des 2010;31:2585-91.
- 56- Jackson IT, Yavuzer R. H. Br J., (2000), *hydroxyapatite cement: an alternative for craniofacial skeletal contour refinements*,; Plast Surg 53(1):24-9.
- 57-Rabiee SM, M.S., Moztarzadeh F, et al.(2008) , *Mechanical behavior of a new biphasic calcium phosphate bone graft*, Biotechnol Bioproc Eng 2008;13(2):204-9.
- 58- Zoulgami M, L.A., Briard P, Gaudé J. A,(2001), *self-setting single-component calcium phosphate cement* , Biomaterials and 2001;22(3):1933-7.
- 59- Miyamoto Y, T.T., Ishikawa K, Yuasa T, Nagayama M, Suzuki K. . J Biomed Mater Res (2001), *Effect of added NaHCO₃ on the basic properties of apatite cement*; 54(3):311-9.
- 60- Driessens FCM, B.M., Berrnudez O, Planell JA. (1993), *Formulation and setting times of some calcium orthophosphate cements: a pilot study*. J Mater Sci: Mater Med 1993;4:503-8.
- 61- Ginebra MP, B.M., Fernandez E, Planell JA, Driessens FCM.,(1995), *Effect of various additives and temperature on some properties of apatitic calcium phosphate cement* , J Mater Sci: Mater Med 1995;6:612-6.
- 62- Fernandez E, G.F., Best S, Ginebra MP, Driessens FC, Planell JA., (1998), *The cement setting reaction in the CaHPO₄ Ca₃(PO₄)₂ system: an X-ray diffraction study*, J Biomed Mater Res 1998;42:403-6.
- 63- Oreffo R, D.F., Planell JA, Triffitt JT,(1998), *Growth and differentiation of human bone marrow osteoprogenitors on novel calcium phosphate cement*, Biomaterials 1998;19(20):1845-54.
- 64- Kurashina K, K.H., Hirano M. (1995), *Calcium phosphate cement: in vitro and in vivo studies of the –tricalcium phosphate-dicalcium phosphate dibasic-tetracalcium phosphate monoxide system*, J Mater Sci 1995;6:340-7.

65- Dissertation, R.S.I.M., *Preparation and study of property bone cement base on hydroxyapatite*. Amirkabir Technological University.

66- Rabiee SM, Solati Hashjin M, Moztarzadeh F, *Strength evaluation of new bone cement in simulated body fluid*, Amirkabir J Sci Tech 2007;68(A):11-15. (in Persian).

67- Rabiee SM, Moztarzadeh F, Solati-Hashjin M, Hesaraki S,(2007), *Effect of liquid phase concentration on setting time and compression strength of hydroxyapatite bone cement*, Iranian J Biomed Eng 2007;1(2):105-10. (in Persian).

68- Driessens FCM, Boltong MG, Khairoun I, et al.(2000), *Applied aspects of calcium phosphate bone cement application*. In: Wise DL, Editor. *Biomaterials engineering and devices: human applications*, Vol 2, Totowa, NJ, Human Press Inc 2000; pp:253-60.

68- Miyamoto Y, Ishikawa K, Fukao H, et al.(1995), *In vivo setting behaviour of fast-setting calcium phosphate cement*, J Biomaterials 1995;16(11):855-60

70- نازنین معروف-فاطمه کریم آقالو- دکتر الهه وحید دستجردی- حمید نظریان- دکتر هانیه نوجه‌دهیان، (۱۳۹۰)، بررسی خواص فیزیکوشیمیایی داربست کامپوزیتی کیتوسان-ژلاتین-هیدروکسی‌آپاتیت تهیه شده به روش خشکاندن انجمادی، مجله دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی دانشگاه تهران، دوره ۲۹، ۳۸۵-۳۹۳.

71- Hesaraki S, Moztarzadeh F, Sharifi D.,(2007), *Formation of interconnected macropores in apatitic calcium phosphate bone cement with the use of an effervescent additive*, J Biomed Mater Res A 2007;83(1):80-7.

72- Kinga Pielichowska and Stanislaw Blazewicz, *Bioactive Polymer/Hydroxyapatite (Nano) composites for Bone Tissue Regeneration*.

73- James Zhijian Shen and Tomaž Kosmac,(2014), *Advanced Ceramics for Dentistry*, First edition, Elsevier Inc.

74- Abraham J. Domb- Joseph Kost- David M. Wiseman, (1997), *HANDBOOK OF BIODEGRADABLE POLYMERS*, published by CRC press.

75- Mikhail A. Selyanin, Petr Ya. Boykov and Vladimir N. Khabarov,(2015), *Hyaluronic Acid Preparation, Properties, Application in Biology and Medicine*, first edition , Wiley.

76- Derek Jones, (2010), *injectable fillers: principles and practice*, first edition, Blackwell publishing.

77- Written and produced by the members of the GMIA, (2012), *GELATIN HANDBOOK*.

78- Feng Wang, Enyan Guo, Enmin Song, Ping Zhao, Jinhua Liu,(2010),*structure and properties of bone-like- nanohydroxyapatite/gelatin/ polyvinylalcohol composite*, advanced in bioscience and biotechnology,185-189.

79- D. Bakos, M. Soldan, I. Hernandez-Fuentes, (1999), Hydroxyapatite—collagen—hyaluronic acid 81-S. Ahmadzadeh-Asl, S. Hesarakı and A. Zamanian, (2011), *preparation and characterization of calcium phosphate- hyaluronic acid nanocomposite bone cement*, Advances in Applied Ceramics, vol 110, NO6.

82- مصطفی یحییوی دیزج، ابوالقاسم خزاعیان، مهدی مشکور، (۱۳۹۲)، بررسی خواص نانوکامپوزیت هیبرید پلی وینیل الکل-نانوالیاف سلولز-هیدروکسی آباتیت، مجله علوم و تکنولوژی پلیمر، سال بیست و هشتم، شماره ۲.

83- Qin Zou, Yubao Li, Li Zhang, Yi Zuo, Junfeng Li, Xiaoyu Li, (2008), *Characterization and cytocompatibility of nano-hydroxyapatite/ chitosan bone cement with the addition of calcium salts*, wiley interscience.

84- علی اضر بهنام قادر، رعنا طلوعی، رقیه نعمتی، سعید حصارکی، اسماعیل طلاچی، ساخت داربست‌های متخلخل کلسیم فسفاتی برای کاربردهای مهندسی بافت استخوان به روش اختلاط فازی.

85-A.Yu. Fedotov, V.S. Komlev, (2010), *Hybrid composite materials based on chitosan and gelatin and reinforced with hydroxyapatite for tissue engineering*, inorganic materials: vol 2. No.1.

86-A.V. Severin, P.L. Ivanov, (2016), *molecular structure and morphology of biomineral composite based on nanohydroxyapatite and hyaluronic acid*, polymer science, series B, Vol. 58, No.4.

87- Y. Shona Pek, Motoichi Kurisawa, Shujun Gao, Joo E. Chung, Jackie Y. Ying, (2009), *The development of a nanocrystalline apatite reinforced crosslinked hyaluronic acid- tyramine composite as an injectable bone cement*, Biomaterials 30, 822-828.

88- C. GIORDANO- V. SANGINARIO AND L. AMBROSIO, (2006), *chemical- physical characterization and in vitro preliminary biological assessment of hyaluronic acid benzyl ester- hydroxyapatite composite*, journal of biomaterials application. Vol.20.

89- Masataka Yoshikawa, Norimasa Tsuji, Tadao Toda, Hajime Ohgushi, (2005), *osteogenic effect of hyaluronic acid sodium salt in the pores of a hydroxyapatite scaffold*, Materials Science and Engineering C 27 (2007) 220–226.

90- Yu ji yin, feng zhao, (2000), *Preparation and characterization of Hydroxyapatite/ Chitosan- Gelatin network composite*, Journal of Applied polymer science, Vol.77, 2929-2938

91-ming Li, Qian Liu, (2013), *Electrophoretic deposition and electrochemical behavior of novel graphene oxide-hyaluronic acid-hydroxyapatite nanocomposite coatings*, Applied Surface Science 284 (2013) 804– 810.

- 92- Se kwon kim- jayachandran venkatesan,(2012), *Nanostructured Hydroxyapatite-chitosan composite Biomaterial for bone tissue engenring*, advanced materials research, Vol.584,212-216.
- 93-شاداد باقری خولنجانی، حمید میرزاده، محمد عنترتی خسروشاهی، (۱۳۹۸)، بررسی اثر کیتوسان و نانوهیدروکسی آپاتیت بر خواص فیزیکی و شیمیایی ریزگویی‌های نانوکامپوزیتی بر پایه ژلاتین-کیتوسان- نانوهیدروکسی آپاتیت، مجله علوم و تکنولوژی پلیمر، سال بیست و سوم، شماره ۶.
- 94- امیرحسین حکمی والا، کبری امیدفر، صهبا مبینی، علی فلاح، مهران صولتی هسجین، (۱۳۹۲)، *داریست کامپوزیتی کلسیم فسفات دوفازی/ژلاتین- کیتوسان برای مهندسی بافت استخوان:بهبه‌سازی خواص مکانیکی با استفاده از مدل محاسباتی*، مجله علم و مهندسی سرامیک، جلد ۲، شماره ۲.
- 95-Seok bong kim, young jick kim,(2004),*the characteristics of a hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement*, Biomaterials 25 (2004) 5715–5723.
- 96- Jingzhe Zhang, Guangyao Liu, Qiong Wu, Jianlin Zuo, Yanguo Qin, Jincheng Wang,(2012), *Novel Mesoporous Hydroxyapatite/Chitosan Composite for Bone Repair*, Journal of Bionic Engineering 9 (2012) 243–251.
- 97- Dietrich O. Hummel,(2002), *Atlas of Plastics Additives Analysis by Spectrometric Methods*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York.

Abstract

The human body is a complex network of organs and tissues with distinct function. Various factors, such as aging, occur in the body, which can lead to damage to tissues or disrupt their normal function. One of the most important of these tissue is bone. Regarding the composite structure of the natural bone, by designing polymer-ceramic composite materials, an ideal scaffold for bone tissue engineering can be obtained to enhance mechanical, biological and physical properties. The selection of biodegradable polymer-ceramic nanobiotic composite for tissue engineering applications has an important role in regulating the cells due to its nano-bio structure. Scaffolds usually have a porous structure similar to extracellular matrix, acting as a framework and support for cells, so that the cells can attach to them, grow and multiply and differentiate, and ultimately secrete the extracellular matrix. Scaffolding also acts as a carrier for cells, growth factors and other biomolecules. A scaffold must be able to imitate the structure and properties of the human tissue to control and guide the process of creating tissue. Tissue engineering science is a combination of molecular biology and material engineering. Fast degradation and good biological activity these nanobiotic composite make them a suitable material for medical applications. The purpose of this study is to make the hydroxyapatite / hyaluronic acid / polyvinyl alcohol nanobiotic composite as a bone filler. Nanobiotic composite were prepared by casting method. FTIR test, impact strength, SEM and XRD were obtained from samples and their results were investigated. FTIR results do not indicated the formation of a new chemical composition. The compressive strength indicated that the sample containing hydroxyapatite / hyaluronic acid / polyvinyl alcohol / gelatin had the highest numerical value. Microstructural analysis of SEM the formation of scaffolds for the sample, including hydroxyapatite / hyaluronic acid/ polyvinyl alcohol / gelatin, shows that the porosity, porosity size and bonding of these samples indicate that the sample is suitable for tissue engineering applications. The XRD analysis determines the amorphous nature of the sample and, given the similarity of the natural bone XRD diagram, this composites can be used as a bone filler.

Keyword: Hydroxyapatite-Hyaluronic acid- Polyvinyl alcohol- Gelatin- Scaffold-Bone filler



Shahrood University of Technology
Faculty of Chemical and Material Engineering

MSc Thesis in Material Engineering-Composite Material

**Production of Bio-nano-Hydroxyapatite/
Hyaluronic acid/ Polyvinil Alcohol
Composite as a Bone Filler**

By: Armaghan noorbakhsh

Supervisor: Dr. Arash Yazdani

Advisor: Dr. Faezeh Atri

January 2018